

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Psiquiatría



**TESIS DOCTORAL**

Disregulación emocional en el TLP: un estudio con  
magnetoencefalografía

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Ana Montes Montero**

Director

José Luis Carrasco Perera

**Madrid, 2017**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Psiquiatría**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO: NEUROCIENCIA**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID**

**DISREGULACIÓN EMOCIONAL EN EL TLP:  
UN ESTUDIO CON MAGNETOENCEFALOGRAFÍA**

Tesis Doctoral presentada por:

Ana Montes Montero

Dirigida por:

Profesor Dr. D José Luis Carrasco Perera

Madrid, 2015

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Psiquiatría**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO: NEUROCIENCIA**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID**

**DISREGULACIÓN EMOCIONAL EN EL TLP:  
UN ESTUDIO CON MAGNETOENCEFALOGRAFÍA**

Tesis Doctoral presentada por:

Ana Montes Montero

Dirigida por:

Profesor Dr. D José Luis Carrasco Perera

Madrid, 2015

# ÍNDICE

---



## ÍNDICE.

	Pág.
<b>ABREVIATURAS</b>	11
<b>RESUMEN</b>	15
<b>ABSTRACT</b>	30
<b>INTRODUCCION</b>	43
<b>La Personalidad. Modelos</b>	45
I Teorías constitucionalistas de la personalidad	46
II Modelos psicodinámicos	50
III Modelos factoriales	51
IV Modelos biológicos	52
V Modelo de rasgos	70
VI Modelos cognitivos	71
VII Modelo de los cinco factores	71
<b>Biología de la personalidad</b>	75
Aspectos biológicos implicados en la impulsividad	75
Aspectos biológicos implicados en la inestabilidad emocional	79
Biología de la Ansiedad Rasgo	80
Aspectos biológicos implicados en la esfera cognitiva	82
<b>TLP. Clínica, psicopatología y modelos</b>	85
Modelo psicoanalítico	85
Modelo cognitivo	89
Modelos biopsicosocial	89
Modelo ecléctico-descriptivo	91
<b>Estudios cerebrales en el TLP</b>	99
<u>Estudios de neuroimagen:</u>	99
<u>1 Estudios morfológicos</u>	99
Tomografía axial computarizada	99
Resonancia magnética nuclear	99
Morfometría basada en vóxel	103
Resonancia magnética con tensor de difusión	105

2 Técnicas funcionales.....	106
Tomografía por emisión de positrones.....	107
Resonancia magnética nuclear funcional.....	108
Espectroscopia.....	114
Estudios electrofisiológicos: .....	115
1 Estudios con electroencefalografía simple .....	115
2 Potenciales evocados .....	118
3 Magnetoencefalografía .....	128
<b>Magnetoencefalografía .....</b>	<b>129</b>
<b>Paradigma IAPS .....</b>	<b>137</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>143</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>153</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>156</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>160</b>
-Muestra .....	163
-Medida de parámetros clínicos .....	165
-Estimulación cerebral IAPS .....	168
-Registro magnetoencefalográfico.....	169
-Análisis de fuentes de activación.....	170
-Análisis estadístico.....	171
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>173</b>
Puntuaciones subjetivas en el cuestionario SAM del IAPS .....	175
Datos MNE de origen cortical .....	176
Correlaciones clínicas de la activación cerebral orbitofrontal .....	177
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>183</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>200</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>205</b>

## **ABREVIATURAS**

---





## ABREVIATURAS

---

TLP: Trastorno Límite de la personalidad.  
MEG: Magnetoencefalografía.  
SS-VEFs: Potenciales evocados visuales de estado estacionario.  
IAPS: International Affective Picture System.  
SCID I: Entrev.clínica estructurada para los trastornos del Eje I del DSM IV.  
SCID II: Entrev.clínica estructurada para los trastornos del Eje II del DSM IV.  
BIS: Escala de impulsividad de Barrat.  
CGI: Escala de impresión clínica global.  
GAF: Global Assessment of Functioning.  
EEAG Escala de evaluación de la actividad global.  
HDRS: Escala de Hamilton para la depresión.  
SAM: Self-Assessment Manikin.  
MNE: Minimum Norm Estimate.  
ROIs: Regiones de interés.  
RMN: Resonancia magnética nuclear.  
RMNf: Resonancia magnética nuclear funcional.  
PET: Tomografía por emisión de positrones.  
FDG-PET: Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodeoxiglucosa  
BPD: Borderline personality disorder.  
OFC: Órbitofrontal córtex.  
PFC: Prefrontal córtex.  
EPI: cuestionario de personalidad de Eysenk.  
BN: búsqueda de novedades según el modelo de Cloninger.  
ER: evitación del riesgo según el modelo de Cloninger.  
DR: dependencia de recompensa según el modelo de Cloninger.  
GABA: Ácido gamma-aminobutírico.  
SS: Búsqueda de sensaciones según el modelo de Zuckerman.  
TAS: Búsqueda de novedades y aventuras según el modelo de Zuckerman.  
dis: Desinhibición según el modelo de Zuckerman.  
BS: Susceptibilidad al aburrimiento según el modelo de Zuckerman.  
MAO: Monoaminoxidasa.  
LCR: Líquido cefalorraquídeo.  
EEG: Electroencefalograma.

5HIA: 5- Hidroxindolacético.  
5HT: Serotonina.  
Ach: Acetilcolina.  
CRH: Hormona liberadora de corticotropinas.  
HHA: eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.  
TEPT: Trastorno de estrés postraumático.  
HVA: Acido homovanílico.  
TAC: Tomografía Axial Computarizada.  
CCA: Córtex cingulado anterior.  
DLPFC: Córtex prefrontal dorsolateral.  
VBM: Morfometría basada en vóxel.  
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.  
FA: Fracción de anisotropía.  
TEI: Trastorno Explosivo-Intermitente.  
m-CPP: Meta-cloropiperazina.  
mseg : milisegundos.  
mm : milímetros.  
NAA: N -acetil- aspartato.  
ERN: Negatividad relacionada con los errores.  
ERP: Potenciales evocados relacionados con eventos.  
PPI: Inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto.  
EROS: Respuestas oscilatorias relacionadas con eventos.  
MMN: Mismatch Negativity.  
d.s.: desviación estándar.

## RESUMEN

---



## RESUMEN

### Título.

“Disregulación emocional en el TLP: Un estudio con magnetoencefalografía”

### Introducción.

El Trastorno Límite de la Personalidad es un trastorno grave que genera en aquellos que lo padecen un intenso sufrimiento emocional y disfunciones severas del comportamiento.

Una de las principales características de los pacientes con TLP es la existencia de una marcada inestabilidad afectiva, caracterizada por la tendencia a estados emocionales negativos tales como la ira, la ansiedad y la disforia (Lieb et al., 2004). Otros síntomas nucleares de este trastorno son los comportamientos impulsivos, las autolesiones, el abuso de sustancias y la promiscuidad sexual especialmente en el contexto de estados emocionales negativos, síntomas que también estarían vinculados a la existencia de una disregulación emocional de base (Clarkin et al., 2005).

Los mecanismos neurales subyacentes a esta disregulación emocional, característica de los pacientes con TLP pueden ser estudiados utilizando diferentes tipos de técnicas funcionales, tanto a través de pruebas de neuroimagen como mediante abordajes electrofisiológicos.

Los modelos dimensionales de la emoción conciben la estructura de las emociones a partir de dos dimensiones estratégicas principales, la valencia afectiva y el arousal (Lang, 1994; Bradley, et al., 2001). La valencia o polaridad emocional, es el grado de placer o desagrado, con un rango que va desde la atracción y el placer hasta la aversión y el displacer. El arousal o intensidad emocional es el grado de activación cuyo rango va desde la excitación a la calma. La dimensión valencia emocional se ha asociado con la activación de los sistemas motivacionales apetitivo o de defensa, mientras que la dimensión arousal ha sido considerada como el grado de activación de cada sistema motivacional primario o de ambos (Lang, 1995; Cacioppo y Berntson, 1994). A su vez, estas dos

dimensiones están correlacionadas, así estímulos más negativos y más agradables se experimentan como más activadores (Lang et al., 1995; Heller et al., 1997).

La actividad cerebral asociada con el arousal emocional puede evaluarse a través del análisis de los potenciales evocados visuales de estado estacionario (SS-VEFs) registrados mediante magnetoencefalografía (MEG) (Moratti, 2004).

Los Ss-VEFs son respuestas magnéticas oscilatorias corticales que tienen la misma frecuencia fundamental que el estímulo que las desencadena (Regan, 1989) y que reflejan las respuestas cerebrales tempranas del sistema visual en virtud de una regulación top-down (Moratti, 2007; Sabatinelli, 2005; Keil et al., 2003).

La investigación mediante esta metodología ha demostrado que la corteza temporo-parietal derecha se asocia en general con el arousal emocional. La modulación top-down del arousal emocional parece estar mediada por circuitos subcorticales que incluyen la amígdala (Sabatinelli, 2005), la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal (Moratti et al., 2007; Pourtois et al., 2006).

Estudios con PET en pacientes con trastorno límite de la personalidad tras estimulación emocional han demostrado mayor activación de la amígdala especialmente tras estímulos negativos o recuerdos traumáticos (Donegan 2003; Herpertz, 2001; Driessen 2004) y actividad frontolímbica disminuida en el contexto de estados emocionales negativos (Silbersweig et al., 2007).

Algunos estudios sugieren que en el TLP lo que subyace al fracaso de la regulación de las respuesta emocional es un fallo en la conexión corteza prefrontal-amígdala (New et al., 2007).

Con respecto a la inhibición de la respuesta se ha observado que la corteza orbitofrontal izquierda se activa de manera significativa en respuesta a pruebas de afecto incongruente (Roelofs et al., 2009). Sin embargo, este patrón de activación no se produce en pacientes con trastorno de la personalidad límite o antisocial lo que sugiere, que la inhibición de la respuesta se realiza por una red neuronal diferente en estos pacientes (Vollm et al., 2004).

A la vista de los resultados de estos estudios el córtex orbitofrontal parece tener un papel clave en el procesamiento de la información emocional tanto respecto a la inhibición de la activación excesiva de la amígdala como en la respuesta inhibitoria en general.

### **Justificación y objetivos del estudio.**

Dado que, los datos obtenidos en diferentes estudios (Herpertz et al., 2001; Schmahl et al., 2006 Silbersweig et al., 2007; Goldstein et al., 2007; New et al., 2007), sugieren la hipótesis de que los pacientes límite se caracterizarían por un aumento del arousal emocional asociado a disminución de la actividad frontal inhibitoria, el objetivo de nuestra investigación era estudiar mediante una técnica neurofisiológica, cómo es la respuesta a estímulos emocionales en el TLP, con la intención de probar la hipótesis de que los pacientes límite presentarían, en comparación con los sujetos sanos, aumento del arousal medido mediante ssVEF en la corteza occipital y/o temporoparietal y respuestas ssVEF disminuidas en córtex orbitofrontal (OFC) durante la visualización de imágenes con carga emocional tomadas del International Affective Picture System ( IAPS; Lang, 2005).

Así mismo queríamos analizar si las alteraciones que pudieran aparecer se asocian con dimensiones específicas del trastorno o con la repercusión funcional del mismo.



**Material y métodos.**

Muestra: La aprobación ética para la realización del estudio se obtuvo en el comité ético del hospital Universitario Clínico San Carlos. Todos los pacientes accedieron voluntariamente a participar y firmaron el consentimiento informado. Los pacientes fueron reclutados de la unidad de Trastornos de la personalidad del citado hospital durante un periodo de seis meses. A todos los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de TLP y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión, se les ofreció participar en el estudio. Para tratar de compensar en la medida de lo posible, la heterogeneidad del trastorno utilizamos algunas restricciones clínicas para que la existencia de disregulación emocional y comportamental fuera incuestionable. A los participantes se les realizaba SCID II para el diagnóstico de Trastornos de la Personalidad y se evaluaba la existencia de trastornos del eje I mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV (First et al., 2002). La presencia en el momento del estudio de un episodio depresivo mayor y la dependencia de sustancias eran considerados criterios de exclusión, como también lo era la existencia de un diagnóstico de trastorno esquizofrénico, trastorno bipolar o trastorno mental orgánico a lo largo de la vida. Los pacientes no presentaban patología médica no estabilizada o trastornos neurológicos, que por sí mismos o por la medicación recibida pudieran interferir sobre los resultados.

En el momento del estudio los pacientes estaban estabilizados respecto a síntomas emocionales y comportamentales para hacer posible la retirada completa de medicación antes del registro magnetoencefalográfico. A todos los pacientes se les retiró la medicación durante al menos las dos semanas previas al estudio, exceptuando pequeñas dosis de benzodiazepinas en los casos en los que fue necesario. El grupo control estaba formado por diecisiete sujetos sanos equivalentes al grupo de pacientes en edad, sexo y nivel educativo.

Parámetros clínicos: La severidad del trastorno fue evaluada mediante la escala de impresión clínica global (Guy, W., 1976) y la escala de Zanarini para el TLP (Zanarini et al., 1996). Las características específicas de impulsividad fueron evaluadas mediante la escala de impulsividad de Barrat (Barrat 1959; Patton et al., 1995). Para medir el nivel de funcionamiento de los pacientes utilizábamos la escala de funcionamiento global del DSM IV (GAF).

Estimulación cerebral: Utilizamos 60 imágenes emocionales del International Affective Picture Set (IAPS; Lang et al., 2005) Se utilizó el mismo subconjunto de imágenes que en investigaciones previas llevadas a cabo en pacientes psiquiátricos (Regan, 1989). Este subconjunto incluye 20 imágenes agradables de alto arousal, 20 imágenes desagradables de alto arousal y 20 imágenes neutras de bajo arousal.

Registro magnetoencefalográfico: El registro magnetoencefalográfico fue llevado a cabo mediante un magnetoencefalógrafo con cobertura craneal total (Magnes 2500, 4-D Neuroimaging, Inc., San Diego, CA) con 148 canales-magnetómetros.

Análisis de fuentes de activación: El origen de las respuestas magnetocorticales fue estimado aplicando el I2 – Minimum Norm Estimate (MNE) en el dominio de frecuencia, se utilizó como modelo del cerebro una plantilla de la superficie cortical (con 3004 localizaciones dipolo) elaborada en el Montreal Neurological Institute (MNI) e implementada en SPM5.

Análisis estadístico:

1 -Puntuaciones SAM (Puntuaciones del cuestionario de respuesta del IAPS): Las puntuaciones de valencia y arousal fueron evaluadas usando un ANOVA de medidas repetidas con la variable categoría de imagen como factor intragrupo y el variable grupo como factor entre grupos. Se aplicó la corrección de grados de libertad de Greenhouse-Geisser en los casos en los que fue necesario. Los efectos debidos a la categoría de la imagen (agradable, desagradable o neutra) fueron analizados mediante el test Tukey HSD.

2 -Respuesta magnetocortical: Para mapear, las representaciones corticales de los efectos principales grupo/condición y la interacción grupo por categoría de imagen con respecto a las respuestas de los potenciales evocados ssVEF, los mapas de densidad de corriente derivados de MNE fueron sometidos a pruebas de permutación no paramétrica, usando test de control para los múltiples análisis de significación que surgen para cada uno de los 3004 dipolos del modelo cerebral MNI.

3 -Correlatos clínicos de la respuesta magnetocortical: Se llevaron a cabo análisis de regresión logística y de regresión lineal para investigar la existencia de asociaciones entre la actividad magnetocortical regional y las diferentes variables clínicas y características comórbidas.

## **Resultados**

Puntuaciones subjetivas en el cuestionario SAM del IAPS: No existieron diferencias entre los grupos de pacientes y controles respecto a las puntuaciones de arousal. No obstante, sí hubo un efecto principal de la categoría de imagen de manera que las imágenes placenteras y las imágenes displacenteras fueron puntuadas como más activadoras que las imágenes neutras por ambos grupos de pacientes y controles sanos. A nivel global, las imágenes displacenteras fueron puntuadas como más activadoras que las placenteras y las neutras. No hubo tampoco diferencias en el patrón de puntuación para valencia entre los dos grupos. Si hubo un efecto principal de categoría de imagen de manera que ambos puntuaron las imágenes placenteras como las más agradables y las displacenteras como las menos agradables.

Datos MNE de origen cortical: La estadística no paramétrica de permutación de intensidad de las fuentes de corriente cortical (datos MNE) reveló grupos dipolo extenso en corteza occipital y corteza temporoparietal derecha, indicando un efecto de la categoría de imagen para todos los sujetos.

La amplitud media de las regiones de interés (ROIs) en corteza temporoparietal derecha fue modulada por el arousal y no por valencia. Las comparaciones individuales fueron significativas únicamente para las comparaciones entre imágenes displacenteras de alto arousal versus neutras de bajo arousal e imágenes placenteras de alto arousal versus neutras de bajo arousal, indicando por tanto que las imágenes de alto arousal producen mayor activación cortical en todas las regiones cerebrales que las imágenes neutras. No obstante, no se encontraron diferencias en las amplitudes ss-VEF generadas en las ROIs por las imágenes displacenteras y las placenteras.

Además, otra región de interés relacionada con arousal aparecía también en el polo occipital del hemisferio izquierdo. Las comparaciones individuales fueron

significativas entre displacenteras de alto arousal versus neutras de bajo arousal y placenteras de alto arousal versus neutras de bajo arousal. Las imágenes de alto arousal tanto displacenteras como placenteras generaron las mismas amplitudes ss-VEF en esta región cerebral.

Al comparar por grupos, no se encontraron diferencias entre pacientes y controles en cuanto a las amplitudes generadas por las distintas categorías de imagen en las ROIs mencionadas (temporoparietal derechas y occipital izquierda). Sin embargo, sí se encontró un potente efecto derivado del grupo en cuanto a activación de la corteza orbitofrontal izquierda, que fue significativamente menor en el grupo de pacientes con TLP. Aunque no hubo efecto derivado de la interacción grupo por categoría de imagen, los pacientes TLP mostraron una menor actividad cerebral oscilatoria en la corteza orbitofrontal izquierda para todas las categorías de imágenes, lo que constituye un efecto principal de grupo por región cerebral. La hipoactivación prefrontal izquierda en el grupo TLP no aparece asociada al arousal ni a la valencia de los estímulos y afecta por igual al procesamiento de todas las imágenes.

Correlaciones clínicas de la activación cerebral orbitofrontal: El análisis multivariante de correlaciones demostró una fuerte asociación entre la disminución de la actividad orbitofrontal izquierda y la puntuación global en la escala GAF de disfuncionalidad ( $r = -0.63$ ,  $p < 0.01$ ), de forma que los pacientes con menores amplitudes en área prefrontal izquierda presentan una puntuación del GAF significativamente menor. La activación orbitofrontal izquierda también correlaciona significativamente y de manera inversa con la presencia comórbida de trastornos de la personalidad del Cluster C, a mayor número de criterios diagnósticos de Cluster C corresponde menor actividad orbitofrontal. La presencia de trastornos comórbidos del Cluster C fue la variable clínica que mostró mayor influencia en la actividad orbitofrontal entre los pacientes con TLP ( $p < 0.01$ ).

No pudieron demostrarse asociaciones significativas entre las amplitudes de la activación cerebral prefrontal y otras variables clínicas como la impulsividad, la depresión y la gravedad de los síntomas clínicos. La reducción de la actividad orbitofrontal no correlacionó tampoco con los años de evolución del trastorno.

## **Discusión**

El objetivo de nuestro estudio era comparar actividad magnética oscilatoria (respuestas ss-VEF), en diferentes regiones cerebrales, tras estimulación con imágenes de alto y bajo arousal emocional, tomadas de un sistema internacional estandarizado (IAPS), con la intención, de probar la hipótesis surgida por los hallazgos previos en los estudios de neuroimagen, que sugieren que los pacientes límite, presentarían aumento del arousal medido mediante ssVEF en la corteza occipital y/o temporoparietal y respuestas ssVEF disminuidas en córtex orbitofrontal durante la visualización de imágenes con carga emocional, en comparación con los sujetos sanos

Los potenciales evocados de estado estacionario VEFs/ VEPs representan actividad cerebral oscilatoria que presenta una relación estable en el tiempo respecto al estímulo que la origina y que se genera mediante mecanismos similares a los potenciales evocados tempranos, como los complejos P1-N1-P2 (Moratti et al., 2007). Sin embargo, los potenciales ss-VEF se caracterizan por altos cocientes señal/ruido, estos cocientes señal/ruido elevados son la base para la localización de fuentes de actividad a partir de mapas topográficos de flujo magnético.

Las amplitudes de las respuestas ss-VEF/ VEP están moduladas por la atención (Morgan et al., 1996; Müller et al., 2000; Müller et al., 2002) de modo similar a las amplitudes P1/ N1 (Müller et al., 2000; Hillyard y Anllo-Vento, 1998), los potenciales ss-VEF/ VEPs reflejan probablemente mecanismos de ganancia sensorial que guían el flujo de información en sistemas sensoriales corticales. (Moratti et al., 2007).

Los resultados de nuestro estudio indican que los estímulos visuales con alto arousal generan mayores respuestas ss-VEF en córtex occipital y temporoparietal que los estímulos neutros con bajo arousal tanto en pacientes límite como en controles sanos. Esto podría reflejar una mayor selectividad sensorial a los estímulos motivacionalmente significativa en la corteza sensorial visual en ambos grupos. Estos datos estarían en la línea de los estudios realizados previamente respecto a modulación ss-VEF/ VEP usando imágenes del IAPS (Moratti et al., 2004; Keil et al., 2003; Kemp et al., 2003, Kemp et al., 2004).

Nuestra hipótesis original sobre la existencia de una excesiva modulación arousal de la respuesta ss-VEF en los pacientes límite no ha podido ser confirmada en este estudio. Sin embargo, si se observó una disminución significativa de la actividad electromagnética en corteza orbitofrontal izquierda en el grupo de pacientes respecto a los controles sanos para todas las categorías de imágenes. Esta disminución es concordante con los datos obtenidos en estudios previos con PET y RMNf que objetivaban hipofrontalidad a nivel de córtex orbitofrontal y cíngulo anterior (De la Fuente ,1997; Soloff PH, 2000).

La disfunción frontal se ha relacionado con un fallo de la inhibición del comportamiento en respuesta a emociones (Goldstein et al., 2007) y está avalada por diferentes estudios que sugieren la existencia de una desconexión entre áreas prefrontales y límbicas en los pacientes límite (New et al., 2007). Se ha sugerido, que la activación de la amígdala por estímulos externos no se seguiría de una activación prefrontal proporcional en los pacientes límite y en otros trastornos de la personalidad impulsivos.

Además, la corteza del cíngulo anterior podría ser la responsable de llevar la información emocional desde áreas límbicas a áreas frontales (Chiu et al., 2008). En esta línea un estudio con PET usando el transportador de serotonina como radio trazador, ha mostrado actividad disminuida en cíngulo anterior en pacientes límite comparados con controles (Frankle et al., 2005). Es interesante destacar estudios previos han demostrado anomalías en la corteza cingulada de los pacientes con trastorno límite (Hazlett et al., 2005).

Podríamos especular que la hipoactivación observada en el córtex orbitofrontal de los pacientes de nuestro estudio podría deberse a una desconexión límbico-frontal. Esta hipoactivación estaba presente en imágenes con alto y bajo arousal emocional lo que apuntaría a la existencia de una hipofunción orbitofrontal general independientemente del arousal del estímulo procesado.

Estos datos difieren de los encontrados en un estudio realizado con RMN funcional (Silbersweig et al., 2007) que demostraba pérdida de la modulación frontal inhibitoria relacionada específicamente con emociones negativas en los pacientes límite cuando se usa un paradigma go/ no-go. Este estudio revelaba

reducción de la actividad prefrontal ventromedial en los pacientes TLP en relación con imágenes displacenteras y estados emocionales negativos pero no siguiendo a estados afectivos neutros o placenteros.

Esta discrepancia podría explicarse por las diferentes condiciones experimentales de ambos estudios, dado que el rendimiento psicomotor (como se pide en los test de rendimiento continuo o test go/no go) podría estar asociado con diferentes patrones de activación de áreas prefrontales en comparación con las pruebas que miden únicamente procesamiento de la información (Meares et al., 2005; Ruchow et al., 2008).

Hay estudios que reportan una pérdida neuronal específica en córtex orbitofrontal pero no en amígdala o hipocampo apuntando la existencia de una hipoactivación orbitofrontal general en los pacientes límite (Chanen et al., 2008; Rüşch et al., 2007). Además se han objetivado anomalías en la sustancia blanca en el córtex frontal inferior de los pacientes límite en estudios realizados con RM con tensor de difusión (Rüşch et al., 2007; Carrasco et al., 2012).

Es importante resaltar que los estímulos neutros de bajo arousal del IAPS contienen imágenes de caras neutras y plazas públicas, por lo que a pesar de tener bajo arousal emocional, estas imágenes neutras consistían en parte en estímulos sociales significativos. Por lo que de los datos de estos estudios no podemos concluir si la hipoactivación en el córtex orbitofrontal izquierdo refleja una disfunción general o si está asociada a estímulos emocionales/sociales. Los futuros estudios deberían incluir tableros o formas geométricas sin significado para determinar si la hipoactivación de la corteza orbitofrontal izquierda también ocurre en estas condiciones.

Los pacientes de nuestro estudio mostraban modulación arousal normal en corteza occipital y temporoparietal. Este dato sigue la línea de los estudios que muestran volúmenes normales de la amígdala en los pacientes límite y los que sugieren que la modulación arousal ss-VEF es probablemente debida a una modulación top-down desde la amígdala (Sabatinelli et al., 2005) y/o circuitos atencionales de la corteza fronto-parietal (Moratti et al., 2004).



La modulación arousal normal en la corteza occipital/ temporoparietal de los pacientes límite se acompañaba en nuestro estudio de puntuaciones subjetivas normales de las imágenes emocionales (mediante SAM). Ambos grupos, pacientes y controles puntuaban las imágenes de forma similar y conforme a los datos normativos del IAPS. Las imágenes placenteras eran puntuadas como más agradables, seguidas de las imágenes neutras y las imágenes displacenteras eran evaluadas como las más desagradables. Las imágenes placenteras y displacenteras obtenían mayores puntuaciones para la dimensión arousal en comparación con las imágenes neutras, siendo las imágenes displacenteras las que obtenían mayores puntuaciones de arousal.

Estudios previos con RMNf y PET en pacientes con TLP (New et al., 2007; Silbersweig et al., 2007; Rüsç et al., 2007) no encontraron correlaciones de la disfunción prefrontal con parámetros clínicos ni con el deterioro funcional.

Del mismo modo, nuestros resultados no encontraron asociaciones de la disminución de la actividad orbitofrontal con dimensiones clínicas concretas ni con la severidad global de los síntomas. Sin embargo la funcionalidad medida mediante la escala GAF, que evalúa la capacidad de los pacientes para tareas sociales y ocupacionales más que la severidad de los síntomas, sí que correlacionaba con la disminución de la actividad prefrontal. Las puntuaciones bajas en dicha escala reflejan aspectos como pérdida de iniciativa, pérdida de habilidades sociales y aumento de la ansiedad social, todos ellos aspectos relacionados con la inhibición del comportamiento. La activación orbitofrontal izquierda también correlacionó significativamente y de manera inversa con la presencia comórbida de trastornos de la personalidad del cluster C de manera que a mayor número de criterios diagnósticos de cluster C menor actividad orbitofrontal.

Las conclusiones de nuestro estudio se ven limitadas por el tamaño relativamente pequeño de la muestra, aunque el tamaño muestral fue suficiente para detectar diferencias de grupo respecto a la actividad magnetocortical, este podría ser demasiado pequeño para detectar correlaciones entre disfunción regional cerebral y características clínicas concretas del trastorno más allá de la puntuación en la escala GAF y comorbilidad con criterios del cluster C. Sólo futuros estudios



realizados sobre muestras más amplias podrán clarificar el correlato clínico de los hallazgos cerebrales.

Las conclusiones clínicas también estarían limitada por el hecho de que la MEG aporta información estrictamente cortical y áreas importantes relacionadas con la conexión frontolímbica tales como la amígdala, la corteza cingulada y otras estructuras córtico-subcorticales no pueden ser diferenciadas con esta técnica. Por lo tanto todas las interpretaciones clínicas deben ser prudentes respecto a la implicación de los diferentes circuitos neuronales.

### **Conclusiones:**

1. Tras una serie de estímulos visuales con y sin carga emocional no hubo diferencias entre pacientes y controles respecto al patrón de respuesta emocional subjetiva evaluado mediante SAM. Todos los sujetos experimentaron el mayor arousal con las imágenes displacenteras y el menor arousal con las imágenes neutras. También se comportaron por igual los dos grupos en cuanto a la atribución de valencia a las distintas imágenes, puntuando como agradables las imágenes placenteras y como desagradables las imágenes displacenteras.
2. Tras una serie de estímulos visuales con y sin carga emocional, los pacientes con TLP mostraron una modulación del arousal en la corteza occipital temporoparietal derecha similar a los controles sanos, no confirmándose la hipótesis de que en el TLP se produciría un incremento del arousal ante estímulos emocionales.
3. Tanto en pacientes como en controles sanos las imágenes placenteras y displacenteras produjeron una activación cerebral mayor que las imágenes neutras, confirmándose la validez de la prueba en la provocación de arousal emocional.
4. No se encontraron, ni en pacientes ni en controles, diferencias entre la activación cerebral provocada por las imágenes placenteras y la provocada por imágenes displacenteras, lo que confirma que la modulación de la activación cerebral no está ligada a la valencia de los estímulos.

5. Los pacientes con trastorno límite mostraron amplitudes reducidas de los potenciales evocados en el córtex orbitofrontal izquierdo en comparación con los controles sanos. Esta disminución de la activación orbitofrontal ocurrió para todas las categorías de imágenes, placenteras, displacenteras y neutras, lo que podría indicar la existencia de una disfunción generalizada de la respuesta orbitofrontal, independiente del arousal y de la valencia ligadas a los estímulos.
6. La deficiente activación prefrontal en los TLP se asocia a la presencia de síntomas del cluster C y a un mayor deterioro funcional provocado por el trastorno.
7. La deficiencia generalizada de activación orbitofrontal es compatible con las características de impulsividad cognitiva y falta de función reflexiva que presentan los pacientes con TLP en situaciones vivenciales complejas.
8. En general, el presente estudio sugiere que los pacientes con TLP reaccionan con una activación normal en áreas temporales a la información emocionalmente sobresaliente. Por el contrario, presentan un problema en el nivel de procesamiento superior de la información en áreas prefrontales. Las alteraciones conductuales de los pacientes con TLP podrían derivar de una incorrecta o deficiente interpretación de la información de contenido emocional.



# **ABSTRACT**

---



**ABSTRACT****Title.**

“Emotional dysregulation in the BPD: A magneto-encephalography study.”

**Introduction.**

Borderline personality disorder (BPD) is a severe condition causing intense emotional suffering and behavioral dysfunction. A major feature of BPD is affective instability which is characterized by a propensity toward intense negative emotional states like anger, anxiety and dysphoria (Lieb et al., 2004). Other core symptoms of borderline personality disorder are impulsive behaviors, self-mutilation, substance abuse and sexual promiscuity particularly in the setting of negative affective states (Clarkin et al., 2005). The neural mechanisms underlying the characteristic emotional dysregulation of these patients can be investigated using different types of functional techniques, including neuroimaging and electrophysiological approaches.

Dimensional emotion theories consider arousal and valence as the primary components of emotions in human beings (Lang et al., 1994; Bradley et al., 2001). Valence (polarity) is the extent of pleasure or unpleasantness, and has been associated with the activation of the appetitive or defensive motivational system, respectively. Arousal (intensity) has been considered as the extent of activation of these two motivational systems (Lang, 1995; Cacioppo y Berntson, 1994). These dimensions are correlated. More negative and more pleasant stimuli are experienced as more arousing (Lang et al., 1995; Heller et al., 1997). The right temporoparietal cortex (TPC) is involved in modulating emotional arousal while the frontal lobes are the substrate of the valence dimension of emotion.

Brain activity associated with emotional arousal can be captured in the form of steady state visual evoked fields (ss-VEFs) registered with magnetoencephalography (MEG) (Moratti, 2004). ss-VEFs are ongoing cortical oscillatory magnetic responses having the same fundamental frequency as the driving stimulus (Regan, 1989) and reflecting early brain responses of the visual system under top down regulation (Moratti, 2007; Sabatinelli, 2005; Keil et al., 2003). Research with this methodology has shown that the right temporoparietal cortex is associated with emotional arousal in general.

Top-down modulation of emotional arousal is believed to be mediated by subcortical circuits, including the amygdale (Sabatinelli, 2005, the cingulated cortex and the prefrontal cortex (PFC) (Pourtois et al., 2006 Moratti et al., 2007). In borderline personality disorder, a PFC-amygdale misconnection probably underlies the failure to down regulate amygdale responses to aversive stimuli (New et al., 2007).

Positron emission tomography (PET) studies in BPD patients following emotional stimulation have reported increased activity in the amygdala, particularly after negative stimuli or traumatic memories (Donegan 2003; Herpertz, 2001; Driessen 2004) and decreased frontolimbic activity in the context of negative emotional states (Silbersweig et al., 2007). With regard to response inhibition the left OFC has been observed to be significantly activated when responding to affect-incongruous tasks (Roelofs et al, 2009). This activation was accompanied by a similar activation pattern in the right DLPFC in response to inhibition tasks. This activation pattern was not present in BPD and in antisocial personality (Vollm et al., 2004). suggesting that response inhibition is realized by a different neural network in BPD patients. Taken together, the OFC seems to play a crucial role in emotional information processing with respect to inhibition of excessive amygdale activation and in response inhibition in general.

### **Justification and objectives.**

Because patients with BPD are hypothesized to be characterized by increased emotional arousal associated with reduced inhibitory frontal activity (Herpertz et al., 2001; Schmahl et al., 2006 Silbersweig et al., 2007; Goldstein et al., 2007; New et al., 2007;) this study was designed to test the hypothesis that BPD patients in comparison to healthy controls would present enhanced arousal modulated ss-VEFs in occipital and/or temporoparietal cortex and decreased ss-VEF responses in OFC during emotional picture viewing International Affective Picture System ( IAPS) Lang 2005, and with pictures taken from the International Affective System ( IAPS; Lang, 2005). Also we wanted to analyze whether the changes that may appear are associated with specific dimensions of the disorder or the functional impact of it.

### **Material and Methods.**

Sample: Approval from the local ethics committee was obtained and patients participated voluntarily in the study after written informed consent was signed. Participants

were recruited from a personality disorders unit during a period of six month. Each patient fulfilling the BPD diagnostic criteria who did not meet any exclusion criteria was offered to participate in the study. Since the risk of excessive clinical heterogeneity is high in a standard sample of BPD patients selected with DSM-IV criteria, we introduced some clinical bias to ensure that emotional and behavioral dysregulation were unquestionably present in all patients. Participants were assessed for axis I disorders by Structured Clinical Interview for DSM-IV and the SCID-II for diagnosis of personality disorders (First et al., 2002). The presence of a current episode of major depression or substance dependence were considered exclusion criteria as were also a life- time diagnosis of schizophrenic disorder, bipolar disorder or organic mental disorders. Patients were free of unstable medical conditions or neurological disorders. At the time of the study, patients were stabilized with respect to emotional and behavioral symptoms. At the time of the study, patients were free of medication for at least two weeks, with the exception of low- dose hypnotic medication. The control group consisted of seventeen subjects matched for age, sex and years of education with the patient group.

Clinical measures: Severity of BPD symptoms was rated with the Clinical Global Improvement scale (CGI) (Guy W, 1976) and Zanarini BPD scale for severity (Zanarini et al., 1996). Specific impulsive features were assessed with the Barrat Impulsiveness Scale (Barrat 1959; Patton et al., 1995). We evaluated the functional level according to the Global Assessment scale of functioning of the DSM- IV (GAF)

Stimuli: 60 colored emotional pictures were taken from the International Affective Picture Set (IAPS) (Lang et al., 2005)). The same subset as in a previous study investigating psychiatric patients was used (Regan, 1989). This subset included 20 high arousing pleasant, 20 low arousing neutral and 20 high arousing unpleasant pictures.

MEG recording and preprocessing: Magnetocortical data was recorded continuously (sample rate 254.3 Hz, 0.1 – 50 Hz online filter) using a 148 channel whole head MEG system (MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimage™, San Diego, USA). The electro-oculogram (for artifact detection) was registered using an amplifier (Synamps, NeuroScan™, El Paso, Texas) with Ag/AgCl electrodes (same sample rate and online filters as given above). The MEG data was digitally band-pass



filtered (1 – 30 Hz, 6 dB/ octave and 48 dB/ octave roll offs, respectively). Eye artifacts were corrected using an algorithm implemented in the BESA software (MEGIS GmbH, Gräfeling, Germany). Furthermore, trial containing movement artifacts (visually identified) or amplitudes above 3 pico Tesla were discarded from analysis. The ssVEF was extracted using the same procedure as previously reported in Moratti et al, 2008 (16). For each subject the MEG data was averaged across all trials within a picture category using a 6 sec post- and a 0.2 sec pre-stimulus interval. The averages were baseline corrected with respect to the pre-stimulus baseline.

Source analysis: The origin of the magnetocortical steady state response was estimated by applying the l2 – minimum norm estimate (MNE) in the frequency domain (9, 38). A tessellated cortical surface mesh template (3004 dipole locations) derived from the Montreal Neurological Institute (MNI) phantom brain (39) and implemented in SPM5 served as the brain model to estimate the current density distribution. The same MNI brain model was used to calculate the forward model using a spherical head model (40). The inverse solution was estimated by applying the l2 – MNE with standard Tikhonov regularization to the real and the imaginary parts of the stimulus locked 10 Hz Fourier component. Afterwards the 10 Hz stimulus driven current density distribution in the brain was obtained by determining the root square of the sum of squares of the two MNE transformed Fourier parts.

Statistical analysis:

1-Magnetocortical response: Cortical representation of the main and interaction effects were mapped by submitting the MNE derived current density maps to non-parametric permutation test. F values greater than 26.4 (group), 5.62 (picture category), and 3.73 (group by picture category) were associated with a p-value of 0.05, respectively. Therefore, only F values that were greater than the permutation based critical F values were mapped onto the MNI brain to derive regions of interests (ROIs) for the group, picture category, and group by picture category effect. Mean amplitudes across dipole clusters within ROIs that were associated with an effect of picture category were analyzed using linear and quadratic contrasts. A linear relationship between high arousing unpleasant, low arousing neutral, and high arousing pleasant pictures would indicate a valence effect. A quadratic relationship between these picture categories (high arousing unpleasant >> neutral << high arousing pleasant) would indicate an arousal effect.

Finally Tukey HSD tests for simple comparisons were also conducted in order to explore possible differences between high arousing pleasant and unpleasant pictures.

2 -Behavioral data (SAM ratings): Valence and arousal ratings were evaluated using repeated measures ANOVA with group as the between factor and with picture category as the within factor. Greenhouse-Geisser corrections of the degrees of freedom were applied where appropriate. Effects of picture categories (interactions did not occur) were investigated by Tukey HSD tests. Throughout the manuscript the mean values are reported together with their standard errors.

## **Results.**

Behavioural data (SAM ratings): There was no difference with respect to the arousal ratings between groups there was a main effect of picture category. All subjects rated high arousing pleasant and high arousing unpleasant pictures as more arousing than neutral images. Unpleasant pictures were rated as more arousing than pleasant and neutral ones (mean Pleasant pictures obtained higher arousal scores than neutral ones). There was no difference in the rating pattern of valence between groups. There was a main effect of picture category both group rated pleasant pictures as most pleasant, neutral pictures as less pleasant, and unpleasant pictures as least pleasant.

MNE cortical source data: The non-parametric permutation statistics of the cortical current source strengths (MNE data) revealed extended dipole clusters in right occipital and right TPC, indicating an effect of picture category across all subjects. The mean amplitude of the ROIs was modulated by arousal and not by valence. Single comparisons were only significant between high arousing unpleasant/low arousing neutral and high arousing pleasant/low arousing neutral comparisons. High arousing unpleasant and pleasant pictures generated the same ss-VEF amplitudes in that brain region.

An arousal related ROI was also present in the occipital pole of the left hemisphere. Single comparisons were only significant between high arousing unpleasant/low arousing neutral and high arousing pleasant/low arousing neutral comparisons. High arousing unpleasant and pleasant pictures generated the same ss-VEF

amplitudes in that brain region. Although there was no interaction group by picture category ROI, patients showed smaller magnetocortical stimulus driven oscillatory brain activity in left OFC across all picture categories.

Clinical Correlates: Multivariate correlation analysis demonstrated a robust association between reduced orbitofrontal activity and global score in the GAF. Left activity was also significantly and inversely correlated with the number of criteria for cluster C personality disorders fulfilled by patients in the SCID II.

No significant brain- clinical associations could be demonstrated for impulsivity, depression, anxiety and global severity symptoms. Reduced OFC activity was not correlated with the years of duration of the disorder.

### **Discussion.**

The aim of the present study was to compare oscillatory stimulus driven MEG activity (ss-VEF response) in different brain regions in response to emotionally high-arousing and low-arousing pictures from a standardized international picture set (5) in patients with BPD and healthy subjects. SS-VEF are characterized by high signal to noise ratios, which are the basis for source localization based on topographical magnetic flux maps. As ss-VEF/VEP amplitudes are also modulated by attention (Morgan et al, 1996; Müller et al, 2000; Müller et al, 2002 in a similar manner as the P1/ N1 amplitudes (Müller et al, 2000; Hillyard y Anllo-Vento, 1998), ss-VEF/ VEPs probably reflect sensory gain mechanism guiding the information flux in cortical sensory systems (Moratti et al., 2007).

The results of the present study indicated that high arousing visual stimuli generate greater ss-VEF responses in occipital and temporoparietal cortex than low arousing neutral stimuli in both, BPD and healthy subjects. This probably reflects greater sensory gating for motivationally significant stimuli in visual sensory cortex in both groups. This is in line with previous reports about ss-VEF/ VEP modulations using affective pictures from the IAPS set (Moratti et al., 2004; Keil et al 2003; Kemp et al, 2003, Kemp et al, 2004).

However, the original hypothesis of excessive arousal modulation of the ss-VEF response in BPD could not be confirmed.

There was a significant decreased ss-VEF activity in left OFC in patients compared to healthy controls across all picture categories. The decrease of electromagnetic activity in OFC is concordant with previous findings from PET and fMRI studies in BPD patient (). Frontal dysfunction has been associated with a failure of behavioral inhibition in response to emotions (Goldstein et al., 2007) and is supported by a number of studies suggesting a disconnection between limbic and prefrontal areas in BPD patients (New et al., 2007).

It has been proposed that the activation of the amygdala by external stimulation is not followed by a proportional prefrontal activation in BPD patients and other impulsive personality disorders. Further, the anterior cingulate cortex might be responsible for guiding emotional information from limbic to frontal areas (Chiu et al., 2008). In this line, a PET study, using serotonin transporter as radiotracer, has shown reduced anterior cingulate activity in BPD patients compared with controls (Frankle et al., 2005). In addition, preliminary studies have shown cingulate cortex abnormalities in BPD which could partially be explained by the limbic-frontal disconnection hypothesis (Hazlett et al, 2005).).

Although speculative, the observed hypoactivation of OFC in the BPD patients of the current study could be due to a limbic-frontal disconnection. However, this hypo activation was present in high and low arousing emotional pictures as reflected by a lack of an interaction group by picture category. This could point to a general OFC hypofunction regardless of the emotional arousal of the stimulus processed. This is not in agreement with a recent fMRI study (Silbersweig et al, 2007) that shows specific negative emotion-related lack of inhibitory frontal modulation in BPD patients when using a go/ no-go paradigm. This study revealed reduced ventromedial prefrontal activity in BPD patients in association with unpleasant images and negative emotional states but not following neutral or positive affective states. The discrepancy might be explained by the different experimental conditions of both studies, since psychomotor performance (as requested by continuous performance test or go/ non-go tests) might be associated with different activation patterns of prefrontal areas in comparison to solely information processing tasks (Meares et al., 2005; Ruchow et al., 2008).

Reports about neuronal loss specifically in OFC but not in amygdala or hippocampus support the idea of a general OFC hypoactivation in BPD (Chanen et al, 2008; Rüsç et al, 2007).). Furthermore, neural white matter abnormalities

in the inferior FC in BPD patients have been found in a study with tensor diffusion MRI (Rüsch et al, 2007; Carrasco y cols 2012).

Nevertheless, the low arousing neutral stimuli contained pictures of neutral faces and people on public squares. Therefore, although low of emotional arousal, the neutral pictures consisted partly of social significant stimuli. So from the data of the present report one cannot conclude if the left OFC hypoactivation reflects a general dysfunction or is associated to social/ emotional stimuli. Future studies should include flickering checkerboards or meaningless geometrical shapes to determine if the hypoactivation of left OFC also occurs under these conditions.

Interestingly, arousal modulated amygdala activation has been reported to co-vary with occipital/ temporal cortex activity during IAPS picture viewing in healthy subjects (Sabatinelli et al, 2005).

The BPD patients of the present study showed normal arousal modulation in occipital and temporoparietal cortex using similar IAPS pictures. This is in line of normal amygdala volumes reported in BPD as the ss-VEF arousal modulation is probably due to top down modulations from the amygdala (Sabatinelli et al., 2005)) or/ and cortical fronto-parietal attention networks (Moratti et al., 2006).

The normal ss-VEF arousal modulation in BPD patients in occipital/ temporoparietal cortex was accompanied by normal subjective SAM ratings of the affective pictures utilized in the current study. Both, patients and healthy controls, rated the affective pictures similarly and according to the normative data of the IAPS (5). Pleasant pictures were rated as most pleasant, followed by neutral pictures, and unpleasant pictures were evaluated as least pleasant. Pleasant and unpleasant pictures scored high arousal values in comparison to neutral pictures, whereas unpleasant pictures were rated as most arousing.

A significant statistical association between magnetic oscillatory orbitofrontal activity and functional outcome of the disorder could be demonstrated in this study.

Previous studies with fMRI or PET in BPD (New et al, 2007; Silbersweig et al, 2007; Rüsch et al, 2007) did not reported on specific symptomatic or functional correlates of prefrontal dysfunctions. Similarly, our results do not find associations

of reduced OFC activity with particular clinical dimensions or with the global severity of symptoms. However, functional outcome, as measured in the GAF, assesses the capacities of patients for social and occupational tasks rather than symptomatic severity. The reduction of GAF score reflects aspects such as lack of initiative, lack of social skills and increased social anxiety with are related with behavioral inhibition. This could probably explain the association of GAF reduction with comorbid cluster C personality disorders criteria in these patients.

### **Conclusions.**

1. After visual stimuli with and without emotional charge, there were no differences between patients and controls regarding the pattern of subjective emotional response assessed by SAM. All subjects experienced the greatest arousal with unpleasant images and the lowest arousal with neutral images. Nor were differences between two groups regarding the attribution of valence different images, scoring as pleasant the pleasant pictures and as unpleasant, unpleasant pictures.
2. After a series of visual stimuli with and without emotional charge, patients with BPD showed arousal modulation in the right temporoparietal cortex and occipital corte similar to healthy controls, not confirming the hypothesis that BPD increased arousal in these areas.
3. In both groups, patients and healthy controls, pleasant and unpleasant images produced a greater brain activation than neutral images, confirming the validity of the test in the infliction of emotional arousal.
4. There are not differences between brain activation caused by pleasant images and unpleasant images; this confirms that the modulation of brain activation is not linked to the valence of stimuli.
5. Patients with BPD showed reduced amplitudes of evoked potentials in the left orbitofrontal cortex compared with healthy controls. This decrease in orbitofrontal activation occurred for all categories of images, pleasant, unpleasant and neutral, which could indicate the existence of a generalized orbitofrontal dysfunction, independent of arousal and valence linked to stimuli.

6. Orbitofrontal dysfunction is associated with the presence of symptoms of the cluster C and greater functional impairment caused by the disorder.

7. Orbitofrontal dysfunction is compatible with the characteristics of cognitive impulsivity and lack of reflective function of BPD patients in complex experiential situations.

8. This study suggests that patients with BPD react with normal activation in the temporal areas to emotionally information, but they have a problem in the upper level of information processing in prefrontal areas. Behavioral disturbances of patients with BPD might result from improper or poor interpretation of information of emotional contents.

# INTRODUCCIÓN

---





## INTRODUCCIÓN

### LA PERSONALIDAD. MODELOS

La palabra personalidad deriva del término griego persona, que originalmente representaba la máscara utilizada por los actores de teatro. Su significación ha cambiado a lo largo de la historia. Como tal máscara, sugería una pretensión de apariencia, es decir, la posesión de otros rasgos, además de los que normalmente caracterizaban al individuo que había tras la máscara.

Con el tiempo, el término persona perdió la connotación de ilusión y pretensión, y empezó a representar no la máscara, sino la persona real, sus características aparentes, explícitas y manifiestas. El tercer y último significado que ha adquirido el término personalidad va más allá de lo que se aprecia en la superficie y se centra en las características psicológicas más internas, ocultas y menos aparentes del individuo.

Por lo tanto, podríamos decir que a través de la historia el significado de este término ha cambiado desde la ilusión externa a la realidad aparente finalmente los rasgos internos menos visibles.

La personalidad se concibe actualmente como un patrón complejo de características psicológicas profundamente arraigadas, que son en su mayor parte inconscientes y difíciles de cambiar, y se expresan automáticamente en casi todas las áreas de funcionamiento del individuo. Estos rasgos intrínsecos y generales surgen de una complicada matriz de determinantes biológicos y aprendizajes, y en última instancia comprenden el patrón idiosincrásico de percibir, sentir, pensar, afrontar y comportarse de un individuo (Millon, 1998).

Las palabras carácter y temperamento se han utilizado con frecuencia como términos intercambiables en la literatura sobre personalidad, sin embargo ambos términos tienen un origen y un significado diferente y ambos deben diferenciarse del concepto de personalidad.

El término carácter deriva del vocablo griego “kharakter” que significa marca o sello y se utilizó inicialmente para aludir a las características distintivas que constituían la “marca” de la persona.

Con el tiempo han surgido dos significados distintos del mismo. El uso europeo de esta palabra es el más similar al significado actual de la personalidad que con frecuencia se asocia a los textos psicoanalíticos sobre caracteriología. Al emplear el término carácter los teóricos analistas se refieren a las características del comportamiento y del pensamiento que están más arraigadas y que se mantienen relativamente estables a lo largo de la vida. Aunque esta definición se corresponde en gran medida con el concepto de personalidad antes descrito, el carácter es concebido por los autores de orientación psicoanalítica como algo más restringido, así Fenichel (1945) define el carácter como la forma habitual en que se armonizan los elementos relacionados con las demandas interna y el mundo exterior, insistiendo en que es necesariamente una función de una parte de la personalidad, constante, organizada e integradora, es decir, del Yo.

Sin embargo el segundo significado del término carácter ha resultado ser más problemático ya que alude a una forma moral de juzgar el comportamiento, haciendo referencia a cómo y hasta qué punto el individuo ha incorporado los preceptos y las costumbres sociales de su grupo cultural. En este sentido, el carácter, estaría más relacionado según el lenguaje psicoanalítico con el superyó.

La palabra temperamento procede del latín “temperamentum” y se introdujo ya en la Edad Media para representar formulaciones como la doctrina de los cuatro humores, hacía referencia entonces, al igual que hoy en día, al sustrato biológico del que emerge la personalidad. Reflejaría todo lo que tiene que ver con lo más constitucional, es decir, la bioquímica, la endocrinología y la estructura neurológica que subyace a la tendencia a responder a la estimulación en determinadas áreas (Millon, 1998). Siguiendo las formulaciones psicoanalíticas el temperamento se relacionaría con el Ello.

## **MODELOS**

### **I Teorías constitucionalistas de la personalidad:**

#### **A. Teorías constitucionalistas clásicas.**

Las teorías constitucionalistas heredan la visión del naturalismo materialista griego y parten de la consideración del ser humano como objeto empírico.

Desde las descripciones realizadas por Hipócrates del Homo Physicus y el Homo Apoplepticus, muchos han sido los autores que han descrito algún tipo de asociación entre los hábitos corporales, el temperamento y el carácter.

Kretschmer (1925), el primer constitucionalista moderno, categorizó, en sus primeras investigaciones a las personas según su tipología física e intentó relacionar las diferencias morfológicas con la esquizofrenia y la psicosis maniaco-depresiva. A medida que sus investigaciones fueron progresando, extendió la supuesta relación entre la psique y la patología grave hasta la personalidad premórbida y el temperamento normal. Propuso que las personas podían agruparse en cuatro tipos físicos básicos: el “pícnico”, con una tipología compacta, tórax y abdomen anchos, extremidades débiles y tendencia a la obesidad; el “atlético”, caracterizado por una dotación esquelética fuerte y un desarrollo muscular generalizado; el “asténico o leptosomático” descrito como frágil, con una estructura ósea delicada y con una musculatura delgada y el “displástico” mezcla de las otras tres variantes que presentaría una estructura corporal desgarrada. Los primeros hallazgos de Kretschmer le llevaron a defender una clara relación entre la enfermedad maniaco-depresiva y la constitución pícnica y entre la esquizofrenia y el tipo asténico. Kretschmer consideraba que los trastornos psicóticos eran acentuaciones de tipos de personalidad básicamente normales, si bien nunca dejó de reconocer la existencia de un factor procesual desencadenante. Por lo que respecta a la relación entre estructural corporal y temperamento consideraba que los individuos asténicos tendían a la introversión, la timidez y la falta de calidez personal mientras que los pícnicos eran concebidos como gregarios, amistosos e interpersonalmente dependientes. Los individuos atléticos tendrían una base anímica más estable y un tiempo psíquico más sostenido.

Sheldon (1942) es el constitucionalista americano más conocido y describe tres tipos fundamentales de personalidad derivados de tres dimensiones básicas: “ectomorfidad”, “endomorfidad” y “mesomorfidad” ligadas al predominio de las diferentes capas embrionarias. El tipo “cerebrotónico” con predominio de tejidos ectodérmicos, representa un temperamento tímido, hiperreactivo, retraído y poco sociable. Del predominio del endodermo, resulta el tipo “viscerotónico” que representa un temperamento sociable, relajado, con facilidad para la expresión de sentimiento y emociones, que disfruta de la comodidad y el bienestar. Por último del predominio del mesodermo surgiría el tipo “somatotónico”, tendente a la

búsqueda de excitación, extrovertido, explorador, con necesidad de actuación energética ante los problemas con baja ansiedad e insensibilidad social.

Cabe destacar también los trabajos de Rees (1960) que continúa la obra de Kretschmer aunque discrepa con este en la especificidad de la asociación entre esquizofrenia e individuos asténicos.

Rees, que trabajó con Eysenck en su primera etapa, describe que los rasgos depresivos, ansiosos y obsesivos se distribuyen preferentemente entre los individuos leptosómicos, lo que él denomina el “polo leptomórfico”, mientras que los rasgos histéricos se asocian preferentemente al fenotipo pícnico o “polo eurimórfico”.

### **B. Teorías fisiologicistas.**

Este grupo de teorías de la personalidad basa sus modelos también en hipótesis somatogéneas aunque no consideran la constitución, en el sentido morfológico, como un factor fundamental, centrándose en el sustrato fisiológico de la conducta. Aunque otros autores como Griesinger, Westphal o Wernicke eran convencidos defensores de la naturaleza neuroquímica o neuroanatómica de todos los procesos mentales, cabe asignar a Pavlov (1928) la autoría de los primeros estudios sistemáticos sobre la relación entre funcionamiento cerebral y conducta.

Pavlov, propone un modelo fisiológico como responsable de las conductas humanas, de manera que, tendríamos un organismo que controla la conducta, que en este caso sería el sistema nervioso, cuya misión sería regular los estímulos que llegan al sujeto haciendo que este se comporte de una manera u otra.

Según Pavlov el sistema nervioso se caracterizaría por sus capacidades para la excitación e inhibición y para mantener el equilibrio entre ambos fenómenos. Del resultado de estos procesos neuronales surgiría el factor fuerza que caracteriza a los distintos tipos temperamentales en excitables, tranquilos o inhibidos según la respuesta a diferentes pruebas de condicionamiento. Estos primeros postulados fueron posteriormente enriquecidos por discípulos de Pavlov, describiéndose otras cualidades como dinamismo, concentración y habilidad.

Estas cualidades estarían moduladas por dos sistemas cerebrales fundamentales que determinarían los rasgos básicos del temperamento: el sistema

tronco-reticular, que dirige el nivel de actividad y el sistema trono-límbico que gobierna la emocionalidad (Nebylitsyn, 1972).

A diferencia de los animales, los seres humanos poseen un segundo sistema de señales, las palabras, si en la relación del hombre con el medio predomina este segundo sistema obtendremos el “tipo intelectual”, si predomina el primero estaremos ante el “tipo artístico” y si existe un predominancia equilibrada entre ambas, el “tipo medio”.

Aunque en principio las teorías paulovianas dieron lugar a caracterizaciones tipológicas de los individuos, fueron posteriormente el fundamento de los modelos dimensionales mas importantes (Carrasco, 1992).

El principal problema de la teoría de la personalidad propuesta por Pavlov (1934) es que no puede ser aplicada a muestras amplias de individuos. Este problema fue solucionado, al menos parcialmente por las aportaciones de la escuela polaca.

Strelav (1972) plantea un modelo basado en el concepto de temperamento, concepto a partir del cual establece el concepto de personalidad que considera resultado de la influencia del ambiente social sobre el temperamento. Según este autor el temperamento estaría constituido por tres dimensiones fundamentales, la reactividad o intensidad de respuesta en relación al estímulo, la actividad o vigor con que se comporta habitualmente el individuo y la temporalidad.

Por otra parte, la personalidad sería un sistema central regulador e integrado del sistema de mecanismos reguladores de la conducta. El ambiente físico influiría de una manera más selectiva sobre el temperamento, mientras que el ambiente social lo haría sobre la personalidad.

La teoría de Strelav (1972) coincide en muchos aspectos con la de Pavlov pero presenta diferencias fundamentales ya que presta menos atención a los procesos corticales y trata de enfatizar la implicación directa de los sistemas subcorticales, sistema nervioso autónomo y sistema neuroendocrino. Además este modelo asume que aunque el sustrato biológico del temperamento posee una base genética, puede modificarse por efecto medioambiental.

Según Strelav (1984) sería necesaria una cantidad apropiada de estimulación, concepto nuclear de la obra de este autor, para conseguir condiciones óptimas de eficacia intelectual y función emocional.

## **II Modelos psicodinámicos.**

Freud, formula una teoría psicológica de la personalidad y las emociones basada en tres aspectos fundamentales: estructural, dinámico, y evolutivo. En su primera tópica (1900) o hipótesis topográfica distingue tres partes del psiquismo humano, inconsciente, preconsciente y consciente que complementará con su segunda tópica (1920) o hipótesis estructural con el yo, el ello y el superyó.

Jung, fue uno de los primeros autores en hacer una aproximación al concepto dimensional de personalidad (Jung, 1921). Así para Jung existen tres ejes de la personalidad que reflejan respectivamente el modo de las relaciones objétales del individuo, el modo de percepción y el modo de procesamiento de la información. De acuerdo al primer eje los individuos pueden ser extrovertidos, cuya actividad psíquica se orienta hacia los objetos externos o introvertidos, orientados hacia su mundo interno, sus complejos y sus fantasías. En los extremos del eje de percepción se encuentran la sensación, como forma detallista, específica y concreta de percibir la realidad y la intuición, caracterizada por la percepción global en detrimento de los aspectos parciales. El tercer eje distingue entre el pensamiento, consistente en la forma de juzgar la realidad conforme a la lógica, y el sentimiento, que alude a la tendencia a los juicios desde los propios valores y apreciaciones. La combinación de los ejes define el carácter de cada individuo particular.

Fenichel (1945) clasificó los rasgos de carácter en tipos de “sublimación” o “reactivos” dependiendo de si las energías instintivas que iban surgiendo de la maduración eran compatibles con el Yo y, por tanto, incluidas en patrones normales o libres de conflicto (sublimación) o si eran presa de las pretensiones del Yo y sustituidas por medidas defensivas destinadas a la resolución de conflictos (Tipo reactivo).

Kernberg, con la intención última de desarrollar una nueva caracterología, apartándose de la rígida adhesión al modelo psicosexual propuso otra dimensión principal, la de la organización estructural. A partir de la coordinación de los tipos caracteriales según su intensidad y organización estructural, este autor propone

niveles altos, intermedios y bajos de patología caracterial denominándose los niveles intermedio y bajo, organización límite de la personalidad. Para ilustrar su ordenación tipológica, Kernberg asignó las personalidades más histéricas, obsesivo-compulsivas y depresivas al nivel más alto. Sitúo en el nivel intermedio a las personalidades más “infantiles” y narcisistas. Por último, las personalidades claramente antisociales ejemplifican el nivel más bajo de la organización (Kernberg, 1979).

### **III Modelos factoriales**

Uno de los primeros y más productivos autores que utilizan el método factorial para la construcción de dimensiones de personalidad fue Cattell (1965).

Sus investigaciones le condujeron a identificar dieciséis factores primarios o rasgo fundamentales que posteriormente organizó en las siguientes dimensiones bipolares: “esquizotimia” (reservado, alejado, crítico) frente a “ciclotimia” (afectuoso, reposado, participativo); “inteligencia baja” (pensamiento concreto) frente a “inteligencia alta” (pensamiento abstracto, brillante); “poca fuerza del yo” (emocionalmente inestable) frente a “mucha fuerza del yo” (emocionalmente estable, tranquilo, maduro); “sumisión” (débil, acomodaticio, conformista) frente a “dominancia” (independiente, agresivo competitivo, obstinado); “desurgencia” (serio, prudente, taciturno) frente a “urgencia” (animado, impulsivo, entusiasta); “poca fuerza del superyó” (despreocupado, evita las normas) frente a “mucha fuerza del superyó” (escrupuloso, perseverante, sujeto a normas, sensato); “trectia” (cohibido, reprimido, tímido) frente a “parmia” (emprendedor, atrevido, espontáneo); “harria” (realista, confiado en sí mismo) frente a “premsia” (dependiente, sobreprotegido, impresionable); “alaxia” (fiable, adaptable) frente a “protensión” (suspica, engreído); “sencillez” (franco, natural, senillo) frente a “astucia” (calculador, perspicaz, mundano); “adecuación imperturbable” (apacible, seguro de sí, sereno) frente a “tendencia a la culpabilidad” (preocupado, aprensivo); “conservadurismo” (respetuoso de las ideas establecidas) frente a “radicalismo” (liberal, experimental); “poca tensión érgica” (relajado, tranquilo, aletargado) frente a “mucha tensión érgica” (sobreexcitado, frustrado); “Mucho control de autoimagen” (controlado, socialmente adaptado) frente a “baja integración” (autoconflictivo, despreocupado); “adhesión al grupo” (dependiente, buen compañero) frente a “autosuficiencia” (prefiere sus propias decisiones, autosuficiente) “praxernia” (práctico, cuidadoso, convencional) frente a “autia” (imaginativo, abstraído).



Los factores de segundo orden de Catell pueden resumirse de la siguiente manera; creatividad frente a convencionalidad, dureza frente a sensibilidad, neuroticismo frente a estabilidad, liderazgo frente a seguimiento, introversión frente a extroversión y ansiedad alta frente a ansiedad baja. Catell utiliza fundamentalmente los dos últimos para describir cuatro tipos fundamentales de personalidad.

El primer tipo “ansiedad alta-extroversión” comprende a personas tensas excitables, inseguras, suspicaces pero a la vez sociables entusiastas locuaces y dependientes. El segundo tipo “ansiedad alta-introversión” definiría a personas caracterizadas por la suspicacia, los celos, la inseguridad, la timidez y la vergüenza. El tercer tipo “ansiedad baja-extroversión”, define a sujetos flemáticos, inalterables, calmados, cálidos, prácticos y convencionales mientras que el último tipo de personalidad “ansiedad baja-introversión” haría referencia a personas frías, tímidas, maduras, autosuficientes, despreocupados y llenos de recursos.

#### **IV Modelos biológicos**

Tradicionalmente los trastornos de personalidad han sido considerados consecuencia de acontecimientos externos, que nada tenían que ver con lo biológico, eran los mecanismos del desarrollo psicológico y las interacciones de los sujetos, los considerados responsables de los mismos como consecuencia de los cual, el tratamiento psicoterapéutico era la forma de tratamiento más habitual.

Posteriormente surge una corriente de corte más biologicista, que permite que lo psicoterapéutico y psicofarmacológico se combinen, y que, asume más determinismo en la patología de la personalidad.

Pioneros en esta nueva concepción biológica de la personalidad fueron autores como Sheldon (1942) y posteriormente Eysenck y Gray que consideraron que la personalidad se estructuraba como un conjunto de rasgos jerárquicos en el que los rasgos primarios o dimensiones tienen naturaleza biológica y están asentados en sistemas cerebrales determinados. Estos modelos dimensionales han constituido la base del estudio de la personalidad como fenómeno, al menos en parte, biológico, y han dado lugar a los modelos más actuales. Por este motivo, si la primera generación de estudios de la personalidad iba orientada a encontrar alteraciones biológicas desde este punto de vista categorial, la segunda

generación de estudios biológicos va dirigida a encontrar las alteraciones biológicas ligadas a dimensiones de personalidad. En este tipo de modelos, el fenómeno patológico es el rasgo anómalo, mucho más fácil de definir e identificar. Como consecuencia, los resultados obtenidos de los modelos categoriales han obtenido siempre resultados heterogéneos, mientras que los estudios basados en modelos dimensionales han resultado más productivos, intentando identificar las alteraciones biológicas ligadas a la impulsividad, cognición, agresividad, inestabilidad afectiva o ansiedad crónica presentes en los trastornos de personalidad (Carrasco y cols., 2006).

El modelo de rasgos biológicos considera que los trastornos de la personalidad tienen temperamentos biológicos subyacentes. La creación de estos modelos ha permitido el entendimiento de los trastornos de personalidad en términos biológicos. En éstos, los trastornos de personalidad se encuentran en los extremos de estas dimensiones definitorias. Aunque en la actualidad sigue habiendo debate en relación con el número de dimensiones esenciales dentro de una teoría exhaustiva de la personalidad, destacan los modelos psicobiológicos de Eysenck, Zuckerman y de Cloninger que proceden de estudios de la psicología experimental y el modelo de Siever y Davis que deriva de la observación clínica en combinación con la investigación biológica.

### **Modelo de Eysenck**

Eysenck (1968, 1971, 1976) ha contribuido en numerosas áreas de investigación sobre el aprendizaje y el comportamiento.

Este autor define la personalidad como una organización dinámica del carácter, temperamento, intelecto y físico, más o menos estable y organizada, de una persona, que determina su adaptación única en el ambiente. De este modo, la personalidad sería “la suma total de los patrones conductuales presentes o potenciales del organismo, determinados por la herencia y el ambiente, se origina y desarrolla mediante la interacción funcional de los sectores formativos en que se originan estos patrones conductuales”( Eysenck, 1968).

Su modelo se basa, al igual que los otros modelos dimensionales, en la existencia de rasgos permanentes de personalidad, definidos mediante técnicas de agrupamiento estadístico. Este autor abandona las ideas predominantes en la década de los sesenta, basadas exclusivamente en la teoría del aprendizaje

y se orienta hacia los sistemas neuroanatómicos para explicar la variabilidad de la conducta (Carrasco, 1992).

Su modelo se basa en utilizar varios niveles para el estudio de la personalidad, con las siguientes características: todos nacemos con un tipo particular de cerebro (nivel 1), que da lugar a diferencias en el funcionamiento psíquico (nivel 2), que predispone a la persona a manifestar diferencias en los procesos psicológicos (nivel 3), que conduce a que la persona posea un tipo particular de personalidad (nivel 4).

Eysenck, influido por las ideas de Jung, Kretschmer y Pavlov, fundamenta sus trabajos en otros anteriores realizados por psiquiatras como Herman y Wiersman (1909) que, al igual que él, utilizan métodos cuantitativos y test psicológicos para avalar sus estudios. El trabajo desarrollado por Eysenck, llamado “análisis factorial”, consiste en analizar los factores que componen la personalidad, para posteriormente comprobar sus distintas relaciones. Para desarrollar su teoría utiliza el análisis criterial, muy parecido al sistema experimental tradicional, consistente en establecer una hipótesis y demostrarla. El análisis criterial comienza con la propuesta de un factor o dimensión por parte del investigador a partir de teorías previas (Eysenck, 1968).

En un principio, mediante el análisis factorial, Eysenck define e identifica dos dimensiones teóricas de la personalidad a las que llama neuroticismo y extroversión/introversión. Para medir estas dimensiones diseñó el cuestionario de personalidad EPI, uno de los más utilizados aún en la actualidad.

Posteriormente define tres dimensiones básicas de la personalidad: la extroversión, el neuroticismo y el psicoticismo (Eysenck, 1981). La dimensión neurótico define las conductas de ansiedad, inhibición o escape ante el peligro, hipersensibilidad a las señales de amenaza y emocionabilidad. Su fundamento biológico se encontraría en una hipersensibilidad de los sistemas límbicos de detección de peligro.

La conducta neurótica, se caracteriza por fuertes reacciones del sistema nervioso autónomo a estímulos externos incondicionados y condicionados, siendo fácilmente condicionables en estos sujetos las reacciones de miedo, ansiedad y evitación. Los individuos con elevadas puntuaciones en neuroticismo

se caracterizan por su labilidad emocional y su tendencia a la reacción anormal. Son hipersensibles emocionalmente y les cuesta volver a la normalidad tras las experiencias emocionales. Estos individuos experimentan con frecuencia desarreglos psicossomáticos vagos y suelen tener muchas preocupaciones, angustias y otros sentimientos desagradables. No debe confundirse el concepto de neuroticismo de Eysenck, expresión de un rasgo de personalidad, con los trastornos neuróticos agudos. Una persona con puntuaciones altas en la dimensión Neuroticismo, puede mostrar una conducta adaptada en el ámbito profesional, interpersonal y social (Eysenck, 1981).

La dimensión de extroversión/introversión condiciona el grado en que el individuo orienta su conducta hacia el entorno. Para explicar este fenómeno, el autor utiliza dos teorías: la primera de ellas es la “Teoría de la inhibición”, según la cual, las diferencias personales se deben a las estructuras físicas implicadas en la formación de conexiones entre los estímulos. Las diferencias en la personalidad estarían determinadas por la velocidad en la que se produce o disipa la excitación y la inhibición.

Años más tarde, Eysenck abandonará esta teoría para exponer otra también con base biológica, la “Teoría de la activación cortical”, según la cual, el cerebro controlaría la actividad de excitación, también denominado arousal, reduciendo o activando esta excitación. Esta activación estaría determinada por factores biológicos, aunque en menor medida el medio ambiente y la herencia genética influyen en el desarrollo de la personalidad.

Los extrovertidos son sociables, expresivos, tendentes a la acción y buscadores de experiencias excitantes, el autor postula que la base biológica de estas conductas se encontraría en los sistemas de activación mesoencefálicos y en particular en el sistema reticular activador ascendente del tronco encefálico. El extrovertido típico es sociable, amistoso y gusta de tener gente a su alrededor para comunicarse, es activo, tendente a la acción, espontáneo e impulsivo, gasta bromas pesadas, amante de los cambios, es optimista y suele estar alegre. Tiende a estar en movimiento, suele ser agresivo y tiene poca paciencia. No domina sus sentimientos y tampoco se muestra como persona de confianza.

El introvertido es tranquilo, reservado, introspectivo, amante de los libros más que de los hombres; retraído y distante, salvo entre amigos íntimos, tiende

a planificar, es cauteloso y desconfía de los impulsos del momento. No le gusta la animación, toma las cosas diarias con cierta seriedad y les gusta la vida ordenada. Controla estrictamente sus sentimientos, es más bien pesimista y otorga gran importancia a las normas éticas (Eysenck, 1971).

En estudios posteriores Eysenck definió una nueva dimensión, el psicoticismo, que hace referencia a la rigidez, frialdad en los sentimientos y afectos, la escasa influenciabilidad por el ambiente, contradicción y asociabilidad (Eysenck y Eysenck, 1985). Eysenck considera el psicoticismo como un factor general que predispone a la psicosis en diversos grados, heredado como un carácter poligénico.

Estas dimensiones tienen un carácter estable y están determinadas por una elevada carga genética. Un 58 % de la varianza del factor neuroticismo puede ser atribuido a la herencia (Links y Fulker, 1970) mientras que la heredabilidad para la extroversión es superior al 40 % (Eaves y Eysenck, 1975). Otras investigaciones del modelo y sus validaciones han encontrado que las dimensiones propuestas son consistentes y que tienen un grado de heredabilidad alto, superior al 50 % (Loehlin, 1982).

### **Bases biológicas del modelo de Eysenck**

En una segunda etapa, Eysenck busco la fundamentación neurobiológica para su teoría, acudiendo para ello a los conceptos paulovianos de excitación-inhibición (Pavlov, 1928). El equilibrio, determinado genéticamente, entre la excitación y la inhibición neuronal determinaría el grado de extraversión y de neuroticismo. Así, tanto el elevado neuroticismo como la introversión reflejarían estados de hipersensibilidad nerviosa.

Los individuos extrovertidos tenderían a la formación de potenciales excitatorios débiles y procesos inhibitorios rápidos, intensos y de extinción lenta; es decir, tienen un predominio de la inhibición.

Los individuos introvertidos, a la inversa, muestran potenciales excitatorios fuertes y procesos inhibitorios débiles y lentos. El predominio de la excitación condiciona en el introvertido una tendencia a la inhibición conductual de carácter defensivo ante los estímulos. Por el contrario, el predominio de la inhibición nerviosa empuja al extrovertido a la búsqueda de estímulos en el medio externo. Los extrovertidos

son más difícilmente condicionables que los introvertidos, por lo que tienen menor capacidad para el aprendizaje.

El substrato biológico del neuroticismo se encuentra, según Eysenck en el sistema límbico, regulador de la emociabilidad y del sistema autónomo, y en sus conexiones talámicas reticulares y corticales. Como correlato neurofisiológico de la dimensión extroversión/introversión, Eysenck propone el sistema reticular activador ascendente y las variaciones del umbral de excitación, más bajo en los introvertidos (Carrasco, 1992).

En su última etapa, Eysenck remodela su teoría en términos de arousal o nivel de activación, manteniendo un énfasis considerable en los principios paulovianos. Los individuos con alto neuroticismo se caracterizarían por un elevado arousal, es decir, un alto nivel de activación. En dicho estado, el sujeto tendería a evitar excesos de estimulación.

Los extrovertidos tendrían persistentemente un arousal reducido y buscarían estimulación mientras que los introvertidos tendrían un arousal persistentemente elevado evitando la estimulación. La extroversión/introversión refleja diferencias de arousal en el sistema reticular activador ascendente, el cual determina el nivel de activación de los centros superiores a la vez que controla los inferiores. La activación de los centros superiores es mayor en el introvertido, debido a que reciben un mayor flujo de señales reticulares. Pero a partir de cierto umbral de intensidad, el SNC del introvertido posee mayor cantidad de procesos inhibitorios que impiden una mayor activación. Por ello, el individuo extrovertido, a pesar de tener menos activación reticular tónica, puede soportar niveles de activación más altos.

Esta especificidad biológica determina la independencia de ambas dimensiones. Los individuos introvertidos se encuentran más activados corticalmente que lo extrovertidos lo que genera su tendencia a la inhibición. Sin embargo, ello no implica la existencia de neuroticismo, que dependería de una elevada actividad límbico-autonómica.

Para la dimensión psicoticismo Eysenck no ha llegado a encontrar ningún anclaje fisiológico y su fundamento biológico, así como su consistencia, están muchos más cuestionados que las dimensiones de neuroticismo y extroversión.

Algunas de las características de personalidad se solapan sustancialmente en las dimensiones de extraversión y psicoticismo (Gurrera, 1990).

La hipótesis de Eysenck se ha visto sustentada a nivel experimental por numerosos grupos de trabajo. De acuerdo a esta teoría, se ha encontrado que los individuos extrovertidos necesitan dosis inferiores de fármacos sedantes para lograr la sedación (Shagass y Naiman, 1956) conforme a lo esperado a la vista de su bajo nivel de activación. Las expectativas de un predominio de los potenciales inhibitorios en los extrovertidos se confirman en las pruebas de función motora, confirmándose que los extrovertidos presentan un mayor número de inhibiciones motoras cuando tienen que ejercitar un movimiento continuo y repetitivo (Lynn, 1960).

El factor extroversión es más alto en reclusos de prisiones (Eysenck, 1976) debido según el autor, a la reducida capacidad de aprendizaje y condicionamiento, en este caso social, de los extrovertidos. Esta insuficiencia de los procesos de condicionamiento se traduce también en el extrovertido en una menor preocupación social y disposición dura en lo social frente a la disposición blanda de los introvertidos (Eysenck, 1971).

También partiendo de los fuertes procesos de inhibición que se presuponen en los extrovertidos, se postula para estas áreas de conducta una búsqueda activa de estímulos más intensos, lo que redundaría en una tendencia al consumo de drogas y a los usos sexuales con distintas parejas (Eysenck, 1971).

Estudios más recientes (Eysenck, 1990) sugieren relaciones entre las influencias bioquímicas y personalidad como los niveles de hormona testosterona y la conducta sexual.

### **Modificaciones de Gray al modelo de Eysenck**

El modelo de Eysenck fue reelaborado por Gray (1981), para quien la ansiedad y la impulsividad son dimensiones primarias de la personalidad y corresponden a una rotación de 45 ° de los ejes eysenckianos de neuroticismo y extroversión. Así, la dimensión ansiedad, iría desde los extrovertidos estables (elevada extroversión y bajo neuroticismo) hasta los introvertidos neuróticos (baja extroversión y alto neuroticismo). Los introvertidos neuróticos o ansiosos se caracterizan por una hiperrespuesta del sistema de inhibición conductual.



Este sistema es el encargado de inhibir conductas de búsqueda de recompensa cuando existen indicios de posible ausencia de recompensa o de castigo.

Gray (1973) sostiene que los extrovertidos no son básicamente más difíciles de condicionar que los introvertidos, sino que son más insensibles al castigo y a la amenaza, mientras que son más sensibles a la recompensa y al refuerzo positivo. La sensibilidad al castigo aumenta, según Gray con el grado de neuroticismo. Como dato de importancia hay que señalar que en la teoría de Gray el nivel de activación, en lugar de ser estable, puede variar en función de la situación. Así, los extrovertidos se encuentran hipoactivados en situaciones experimentales que requieren vigilancia. Sin embargo, pueden mostrar un elevado arousal mientras están realizando tareas más excitantes o que impliquen importantes incentivos. Algunos trabajos (Ballenger et al., 1984) han ofrecido soporte biológico a las hipótesis de Gray, implicando los sistemas serotoninérgicos límbicos en los mecanismos de inhibición conductual descritos.

### **Modelo de Cloninger**

A partir de un refinado modelo que intenta basarse en sustratos genéticos y biológicos, Cloninger propone una compleja teoría basada en la interacción de varias disposiciones de rasgos. Para su formulación son fundamentales una serie de características o dimensiones heredables: Búsqueda de novedades (BN) evitación del riesgo (ER) y dependencia de recompensa (DR). Cada una de estas dimensiones estaría asociada a diferentes sistemas neurobiológicos, concretamente dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico respectivamente. Según las distintas combinaciones de estas tres dimensiones, los individuos tenderán a desarrollar patrones de comportamiento y estilos de personalidad particulares.

Estas dimensiones interaccionan de forma predecible entre ellas en las respuestas adaptativas a los estímulos ambientales (Cloninger, 1987). Posteriormente, este autor modificó su modelo añadiendo un cuarto factor, la persistencia (Cloninger, 1992).

La dimensión “búsqueda de novedades” se refiere a una tendencia heredable hacia la excitación en respuesta a los estímulos novedosos y a los indicios de una potencial recompensa o de alivio del castigo. Este rasgo conduce a conductas exploratorias en busca de recompensa o de evitación activa de la monotonía o de las situaciones de castigo.



La dimensión “evitación del riesgo”, es una tendencia heredada a responder intensamente a indicadores de estímulos aversivos, aprendiendo por ello a inhibir la conducta con el objeto de evitar el castigo, la novedad y la falta frustrante de recompensa.

“Dependencia de recompensa” es una tendencia heredada a responder intensamente a signos de recompensa (particularmente a signos verbales de aprobación social o sentimental). Este rasgo produce una persistencia y alta resistencia a la extinción de las conductas que fueron en algún momento reforzadas o que evitaron el castigo, aunque no sean válidas en el momento actual.

A su vez, aunque sean genéticamente independientes, las tres dimensiones influyen en las conductas determinadas por las otras. Así, la evitación del peligro influirá negativamente sobre las conductas exploratorias resultantes de la dimensión de la búsqueda de novedades. En presencia de un indicador de retirada de un antiguo refuerzo a una conducta, a la búsqueda del antiguo refuerzo mientras que la evitación del riesgo predispone a la extinción inmediata de dicha conducta. Es decir, a pesar de la independencia genética de las tres dimensiones, las variaciones ambientales son compartidas y conducen a diferentes estructuras de la conducta observable.

### **Búsqueda de novedades (BN)**

Los individuos con puntuaciones elevadas en BN y puntuaciones medias en las otras dos dimensiones, son impulsivos, exploradores, inconstantes, excitables, extravagantes y desordenados. Tienden a olvidar detalles, son fácilmente distraíbles y se aburren rápidamente. Este rasgo viene marcado principalmente por las conductas activas en búsqueda de excitación.

Los individuos con bajas puntuaciones en BN se preocupan mucho con los pequeños detalles, piensan largamente antes de actuar, son reflexivos, leales, lentos, ordenados, persistentes y escasamente amantes de las emociones y los placeres.

Según Cloninger, este rasgo refleja variaciones en el sistema de incentivación o de activación conductual del cerebro. Este sistema tiene una vía final común en los cuerpos celulares dopaminérgicos del cerebro medio, que reciben aferentes de diferentes fuentes y proyectan al cerebro anterior (Thompson, 1986).

La activación conductual se manifiesta con conductas exploratorias de ambientes novedosos, persecución de recompensa, evitación activa de la monotonía y del castigo potencial y evitación activa del castigo. Esta activación se asocia con un patrón particular de excitación o arousal, en especial con un incremento del ritmo cardíaco y una disminución del umbral de sensación dérmica (Fowles, 1980; Obrist, 1976).

Las proyecciones dopaminérgicas que median esta función corren a través de las vías nigroestriadas, mesolímbicas (desde el tegmento ventral al neocortex, área cingulada anterior y corteza entorrinal (Moore, 1978). Las aferentes proviene de la sustancia reticular, hipotálamo y a su vez del córtex a través de la amígdala y el núcleo caudado.

La autoestimulación con electrodos a nivel de las neuronas dopaminérgicas se acompaña de una marcada activación locomotora y de un refuerzo positivo, con experiencias de satisfacción y placer en humanos (Wise, 1980; Routtenberg, 1978). La depleción por lesión de las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens conduce a una desatención hacia los estímulos novedosos y a una reducción de la actividad espontánea y exploratoria (Stellar y Stellar, 1985). Las sustancias agonistas dopaminérgicas como la cocaína y las anfetaminas producen activación conductual mientras que las antagonistas producen reducción de la conducta de exploración y de búsqueda de refuerzo, con aplanamiento conductual y afectivo (Iversen, 1977). Esta activación depende de la integridad del núcleo accumbens, pero no del núcleo caudado.

### **Evitación del riesgo (ER)**

Los individuos con puntuaciones elevadas en ER y puntuación medias en el resto de las dimensiones se caracterizan por ser cautos, tensos, aprensivos, miedosos, inhibidos, tímidos, fácilmente fatigables y preocupadizos. A la inversa, puntuaciones bajas en ER aparecen en sujetos confiados, relajados, optimistas, desinhibidos, simpáticos y enérgicos.

Este rasgo de evitación del riesgo parece reflejar variaciones en el sistema cerebral de castigo e inhibición conductual. Este sistema está constituido por el sistema septohipocámpico, las proyecciones serotoninérgicas de los núcleos del rafe y las proyecciones colinérgicas que, provenientes del área tegmental ventral y los núcleos basales de Meynert, alcanzan el neocortex frontal (Cloninger, 1986).

El sistema septohipocámpico funciona como un comparador, comparando los acontecimientos previstos con los actuales, y posteriormente inhibiendo las conductas cuando se encuentran con algo imprevisto. Las fibras ascendentes del núcleo dorsal del rafe a la sustancia negra inhiben las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales y son de esenciales para la inhibición condicionada de la actividad por señales de castigo y falta de recompensa frustrante (Thiebot, 1984).

En repuesta a los estímulos novedosos que no son asociados a recompensa o a liberación de castigo, las proyecciones colinérgicas que proviene del área tegmental ventral y el núcleo basal de la amígdala excitan el córtex frontal y estimulan además la liberación de hormonas de estrés como la corticotropina y el cortisol (Warburton, 1977). Por el contrario, las proyecciones frontoestriadas inhiben las neuronas dopaminérgicas en el núcleo caudado reduciendo la actividad exploratoria.

Las benzodiacepinas no bloquean la respuesta de condicionamiento clásico aversivo pero si bloquean las conductas de inhibición aprendidas por condicionamiento operante a través del refuerzo negativo. Las benzodiacepinas desinhiben el condicionamiento evitativo mediante la inhibición, a través del GABA, de las neuronas serotoninérgicas del rafe (Stein, 1981).

### **Dependencia de recompensa (DR)**

Los individuos con elevada dependencia a la recompensa (DR) y normales en las otras dos dimensiones se caracterizan por el deseo intenso de ayudar y agradar a otros, son persistentes, laboriosos, cálidamente simpáticos, sentimentales y sensibles a los aspectos sociales y personales, y capaces de retrasar su propia satisfacción con la esperanza de ser recompensados. En contraste, los sujetos con bajas puntuaciones en DR son aislados, fríos, prácticos, inflexibles y emocionalmente independientes. Responden a refuerzos prácticos, como el dinero, pero son insensibles a los signos verbales de refuerzo social. Los individuos con alto DR son extremadamente sensibles a los signos sociales y al halago, y persisten en su búsqueda de aprobación en la misma manera mucho tiempo después de que el refuerzo anterior de la conducta haya desaparecido.

La Persistencia, fue desarrollada por Cloninger inicialmente como una subescala de DR, pero por su independencia estadística frente al resto de subescalas,

aparece como una dimensión independiente. Las puntuaciones bajas se corresponderían con la falta de perseverancia en la conducta tras la aparición de fatiga o frustración, inestabilidad e indolencia. Por el contrario, puntuaciones altas se corresponderían con la perseverancia en las conductas, el perfeccionismo y la tendencia al trabajo.

Este rasgo refleja según Cloninger la variación en un tercer sistema fundamental del cerebro. Este sistema facilita la adquisición de signos condicionados de recompensa o de liberación de castigo. De la misma forma, incrementa la resistencia a la extinción de las conductas previamente recompensadas (Cloninger, 1987).

La norepinefrina parece ser el principal neurotransmisor implicado en esta función y puede desempeñar un papel esencial en el aprendizaje y memoria de nuevas asociaciones. La principal vía noradrenérgica proyecta desde el locus coeruleus al hipotálamo y a las estructuras límbicas, incluyendo la amígdala, septo y formación hipocámpica, para posteriormente ramificarse por todo el neocórtex (Moore 1979).

Estas ramificaciones terminan en una extensísima red de fibras terminales, la mayoría de las cuales no establecen sinapsis, sino que secretan la noradrenalina en los espacios perineuronales modulando el tono general de respuesta neuronal a los estímulos. Al estimular el locus ceruleus o tras la aplicación directa de norepinefrina se producen dos efectos: una inhibición de la descarga espontánea de las neuronas afectadas junto a un aumento de las respuestas a otras neuronas aferentes. De esta forma, se incrementa la capacidad de distinción de los estímulos relevantes sobre el ruido de fondo que forman los múltiples estímulos irrelevantes. La lesión del locus ceruleus o de su haz dorsal en ratas produce un incremento de la resistencia a la extinción de las conductas previamente recompensadas.

En humanos, la reducción de norepinefrina por la administración de clonidina altera selectivamente el aprendizaje de asociaciones apareadas, en particular asociaciones nuevas. El mismo déficit se aprecia en muchos pacientes de síndrome de Korsakoff e incluso cuando se destruye el locus ceruleus. La inyección de vasopresina estimula la memoria pero solo si el haz dorsal está intacto (Cloninger, 1987).

Estos hallazgos indican que en humanos, la norepinefrina produce un aumento de la formación de asociaciones condicionadas (Carrasco, 1992). Sin embargo, se ha demostrado en ratas que este efecto es más consistente para los signos de condicionamiento positivo, es decir, de recompensa y alivio, que para los signos de castigo o pérdida de recompensa (Gray, 1982). Esta diferencia puede atribuirse a inhibición de locus ceruleus por las neuronas serotoninérgicas de rafe que son activadas ante cualquier señal de castigo o pérdida de recompensa (Warburton, 1977).

En definitiva, en condiciones naturales, el aumento de la capacidad de aprendizaje por noradrenalina ocurrirá principalmente ante signos de recompensa y de escape de castigo.

Las indicaciones verbales de aprobación pueden ser consideradas como señales condicionales de recompensa. Algunos individuos, como los psicópatas, tienen alterado el condicionamiento verbal social positivo y puntuaciones bajas en DR. Los individuos con una reducción en la actividad basal del haz dorsal noradrenérgico, y con ello mayor sensibilidad a la norepinefrina, responden a los signos de sentimiento social y persisten en la búsqueda de refuerzo positivo incluso cuando son frustrados. Por el contrario, los individuos con elevada función basal noradrenérgica (y con ello, disminuida sensibilidad a norepinefrina), son más prácticos y cancelan una actividad tan pronto como deja de reportar beneficios.

Este autor resalta la distinción entre temperamento y carácter, considerando que las cuatro dimensiones mencionadas constituirían el temperamento mientras que dentro de su última teoría, Cloninger (1993), apunta que el carácter viene a proporcionar una descripción del psiquismo del sujeto haciendo referencia a los autoconceptos que influyen en sus intenciones y sus actitudes propias. El aprendizaje introspectivo obliga a una nueva respuesta adaptativa al reorganizarse los conceptos en función de la experiencia. Y así, el carácter será la inclinación a responder a los estímulos según los diferentes conceptos que tenemos sobre “lo que soy”, “lo que nosotros somos”, y “por qué estamos aquí”. Las capacidades para iniciar, mantener o detener las conductas como respuestas automáticas inconscientes vienen determinadas por los factores del temperamento. Pero estas respuestas se pueden modificar y condicionar como resultado de los cambios que hacemos en la valoración de los estímulos.

Podemos avanzar que las dimensiones del carácter se heredan en una medida muy escasa, están moderadamente influidas por el ambiente sociocultural, y en particular por el ambiente familiar. La regulación biológica del carácter se relaciona con el hipocampo y el neocórtex. Las dimensiones del carácter, dado lo comentado, se afianzan con el desarrollo y la relación con el entorno. Estas dimensiones son para Cloninger: la Autodirección, la Cooperación y la Autotranscendencia.

**La Autodirección** es la dimensión del carácter que mide la habilidad individual para controlar, regular y adaptar su conducta, ajustándose a una situación en función de unas metas y valores escogidos personalmente. Toma algunos conceptos de la psicología humanista para hacer referencia al grado de identificación de la imagen del “self” de una forma integrada, en lugar de como un conjunto desordenado de reacciones impulsivas. Indica la habilidad para elegir entre opciones alternativas y la fuerza intencional de los individuos para comprometerse con unos propósitos concretos. También aborda la responsabilidad individual de lo que uno hace y la capacidad de cambiar en función de la experiencia y de acuerdo con la historia vital previa. Puntuaciones bajas indicarían sentimientos de inferioridad, baja autoestima, tendencia a culpar a otros de los problemas propios, dudas sobre su identidad, o propósitos con tendencia a la reacción y escasez de recursos. Por el contrario, las puntuaciones altas corresponden a líderes maduros, eficaces y bien organizados, capaces de admitir sus faltas, aceptar lo que son con un significado y propósito en su vida que les permite demorar su satisfacción para demorarlo.

**La Cooperación** es la dimensión que nos permite hacernos valorar la capacidad de aceptar e identificarse con otras personas. Este apartado se constituyó para estudiar los aspectos del carácter relacionados con la amabilidad como contrario de la hostilidad y agresividad. Este concepto está basado en las descripciones de Rogers sobre las personas cooperativas, que se cree que se caracterizan por aceptar incondicionalmente al otro, empatizar con los sentimientos del otro, y tener buena disposición para ayudar a otros a dominar sus metas sin una dominancia egoísta. Puntuaciones bajas, muy frecuentes en los trastornos de la personalidad, corresponderían con individuos socialmente intolerantes, desinteresados por otras personas, con tendencia a no ayudar y a la venganza. Por el contrario, puntuaciones altas corresponderían con personas socialmente tolerantes, empáticas, útiles y compasivos.

Cloninger (1993) entiende por **autotranscendencia** la identificación del individuo con un todo del que procede y del que es parte esencial. Esta dimensión valora aspectos como la cohibición frente al autoabandono, la autodiferenciación frente a la identificación transpersonal, y el materialismo racional frente a la espiritualidad.

Este conjunto de siete factores explicaría las distintas variantes de personalidad, tanto normal como patológica. La aplicación de este modelo tuvo como resultado una gran capacidad para predecir la existencia de un trastorno de la personalidad (en sentido genérico) ligado a una puntuación baja en autodirección y cooperatividad, mientras que las variaciones en las dimensiones temperamentales aparecían ligadas a los tipos específicos de trastorno.

No obstante, asumir la definición previa no contestaría a la pregunta sobre qué es lo que hace que individuos con puntuaciones extremas en algunos rasgos puedan llegar a ser diagnosticados de trastornos de la personalidad y otros con las mismas puntuaciones puedan funcionar de forma adaptativa (Bayón, 1996). Para ello Cloninger propone que los trastornos de la personalidad sean definidos como variaciones extremas de los rasgos del temperamento asociados a un escaso desarrollo de las dimensiones del carácter, entendiendo la funcionalidad como una consecuencia de la interacción entre temperamento y carácter. De esta manera, el temperamento resulta esencial para el diagnóstico diferencial de los diferentes trastornos de la personalidad (según los cluster del DSM), mientras que las dimensiones del carácter determinan la ausencia o presencia de trastorno (Cloninger, 1987).

### **Modelo de Zuckerman**

Zuckerman describió la búsqueda de sensaciones (Seeking Sensation:SS) como un rasgo de personalidad definido por la necesidad de sensaciones y experiencias variadas, novedosas y complejas, asociadas al deseo de asumir riesgos físicos y sociales por el simple hecho de experimentarlos. Distintos estudios utilizando el análisis factorial efectuados por diferentes autores mostraban una excelente concordancia para este rasgo, (Farley 1967; Zuckerman 1968).

El rasgo SS presenta un grado de heredabilidad de un 58% en estudios genéticos realizados con gemelos (Fulker, 1980), siendo este valor muy elevado, indicativo de que el rasgo SS está controlado por la acción de genes aditivos predominante.



Un 70 % de la variación genética de rasgo se debe a un factor común para ambos sexos, aunque el 30 % restante muestra interacción con los distintos sexos. Estos factores genéticos asociados al sexo parecen controlar sobre todo las subescalas de búsqueda de riesgo y aventuras (TAS) y la desinhibición (dis) (Fulker, 1980).

Basados en las técnicas de análisis factorial, se ha identificado dentro del rasgo SS cuatro componentes:

- Búsqueda de emoción y aventura (TAS, “Thrill and adventure seeking”), que se refiere al interés en actividades que conllevan algún riesgo físico.
- Búsqueda de experiencias (ES “experience seeking”), hace referencia al deseo de conseguir nuevas experiencias y excitaciones por diferentes vías.
- Desinhibición (dis), se refiere a la búsqueda hedonista de placer a través de actividades extrovertidas.
- Susceptibilidad al aburrimiento, (BS, Boredom suceptibility), referido a la tendencia a evitar las actividades rutinarias y la gente aburrida.

Además de un rasgo de personalidad en individuos normales, algunos hallazgos que correlacionan SS con la aparición de psicopatología han inducido a pensar en su posible papel como factor predisponente a la enfermedad mental. Así, se ha encontrado una correlación positiva entre SS e hipomanía (Montag y Birenbaum, 1986) y sociopatía (Zuckerman, 1980). Zuckerman llega a sugerir que en un estado maniaco correspondencia a una búsqueda de sensaciones fuera de control (Zuckerman, 1974) aunque admite que debe existir una vulnerabilidad genética adicional añadida al genotipo de buscador de sensaciones para que se produzca este extremo clínico.

En el mismo sentido, el alcoholismo tipo II, caracterizado por un mayor grado de heredabilidad y gravedad (Cloninger, 1981) se encuentra asociada a uno valores elevados de búsqueda de sensaciones en los individuos afectos.

El modelo biológico subyacente al rasgo SS propuesto por Zuckerman tiene su base estructural en el sistema retículo cortical. En la teoría de Zuckernman el concepto básico es el arousal: los individuos tienen un nivel óptimo de activación o arousal



en el que se encuentra bien y funcionan mejor. Estados de excesiva activación o de activación insuficiente resulta molestos y limitan su funcionamiento.

Los individuos con alto SS se caracterizan por un elevado nivel óptimo de arousal, al contrario que los de bajo SS. En consecuencia, los de alto SS buscaran la estimulación externa, mediante la actividad exploratoria, para aumentar el nivel de arousal. Los individuos con bajo SS procuraran evitar la estimulación intensa con el objeto de no sobrepasar su nivel óptimo de activación.

Los sistemas monoaminérgicos reticulares y límbicos son los responsables de la variabilidad existente en los niveles de activación de los diferentes individuos. Entre los factores biológicos implicados, Zuckerman proponía en un primer momento al sistema dopaminérgico como el responsable de los altos niveles de actividad y tendencias exploratorias de los buscadores de sensaciones (Zuckerman, 1979). Posteriormente, a raíz del hallazgo de una disminución de los metabolitos noradrenérgicos raquídeos en los individuos con alto SS (Ballenger, 1983), Zuckerman se replanteo la hipótesis, postulando que en los buscadores de sensaciones existiría una actividad particularmente baja de noradrenalina en reposo y en condiciones relativamente monótonas. Como han demostrado algunos autores, la actividad del locus ceruleus es reactiva a la estimulación novedosa, mientras que se habitúa a la estimulación repetida (Aston-Jones, 1981).

Zuckerman propone que los sujetos con alto SS buscan la novedad y las sensaciones excitantes o usan drogas estimulantes por la misma razón, esto es, para incrementar la actividad de los sistemas catecolaminérgico hasta un nivel óptimo.

Entre los correlatos biológicos descritos en relación con la búsqueda de sensaciones, los cuales describiremos en un apartado posterior, cabe destacar la disminución de los reflejos de defensa y la acentuación de los reflejos de orientación, la disminución de la actividad MAO plaquetaria, el aumento de los potenciales evocados auditivos y visuales y la modificación de algunas monoaminas en LCR.

La dimensión SS correlaciona positivamente con la extroversión y negativamente con la introversión (Davis et al, 1983; Von Knorring et al, 1984; Farley, 1967;

Zuckerman, 1972). Sin embargo las dos dimensiones no son idénticas (Eysenck y Zuckerman, 1978); ambas incluyen las características de sociabilidad e impulsividad, pero SS se relaciona más con la impulsividad (Zuckerman, 1984). SS no se correlaciona con neuroticismo.

### **Modelo de Siever y Davis**

Estos autores proponen un modelo más ajustado a la observación clínica, que explora los trastornos de personalidad según el modelo dimensional que incluye los principales síndromes del Eje I en un extremo y las tendencias de personalidad más moderadas en el otro. Propone cuatro predisposiciones principales, la organización cognitivo/perceptiva, la inestabilidad afectiva, la impulsividad y la ansiedad/inhibición. Las anomalías graves de estas dimensiones darían lugar a los trastornos del Eje I, mientras que las alteraciones más ligeras constituirían la patología del eje II (Siever y Davis, 1991).

La dimensión cognitivo/perceptiva define la forma en que el sujeto percibe y procesa la información y sus anomalías se manifiestan en los trastornos de personalidad del grupo A (extraños-excéntricos).

La dimensión de inestabilidad emocional regula el estado anímico del sujeto y está afectada en los trastornos de personalidad del grupo B, caracterizados, entre otros síntomas, por un ánimo hiperreactivo y cambiante.

La dimensión ansiedad comprende los procesos relacionados con el manejo de la ansiedad ante situaciones de amenaza y se encuentra especialmente afectada en los trastornos de personalidad del grupo C (ansioso-temeroso).

Por último, la dimensión impulsividad/agresividad define el umbral del individuo para la reacción conductual agresiva y está particularmente afectada en los trastornos del grupo B.

Vemos entonces que este modelo es subsindrómico, no es un modelo de personalidad normal sino de personalidad patológica. Por el contrario, los modelos de Eysenck y Cloninger son modelos que asumen una continuidad teórica entre las dimensiones de personalidad normal y la personalidad patológica, válidos para explicar la personalidad en sí, su estado psicofisiológico. Sin embargo, el modelo de Siever es más valioso para explicar la psicopatología de la personalidad desde una perspectiva biológica.

## **V Modelo de rasgos**

El principal exponente de este modelo es Allport (1937) este autor define la personalidad como “la organización dinámica, en el interior del individuo, de los sistemas psicofísicos que determinan su conducta y sus pensamientos característicos” Según este autor, la personalidad sería la conjunción de todas nuestras características psicológicas moduladas por nuestro entorno social, condicionadas por nuestra biología, y que conforman nuestra forma de ser. Allport (1937) propone que cada individuo se comporta de manera determinada dependiendo de la situación en que se encuentre. Ésta característica estaría definida como rasgo, que es un constructo teórico que impulsaría a actuar a los individuos de determinada manera y que sirve para explicar las igualdades y diferencias en el comportamiento de los sujetos (Miralles, 2001). Cuando este conjunto de rasgos supone una variante que va más allá de lo habitual en la mayoría de las personas y son inflexibles y desadaptativas podemos hablar de un trastorno de la personalidad.

La psicología de los rasgos, se interesa por conocer que factores comunes tienen las personas y en qué medida permiten diferenciar a cada uno de ellos. El planteamiento de Allport se refiere en el interés por conocer la configuración de los elementos que caracterizan a los individuos, de forma que sean comunes o no, alcanzan su plena inserción en el sistema individual (Miralles, 2001).

Allport defiende el empleo de estrategias que permitan expresar la complejidad y riqueza de la individualidad. Es por eso que define dos componentes de la conducta: el adaptativo, qué hace al individuo, y el expresivo.

Para Allport, el rasgo es la base de la estructura de la personalidad, así este autor plantea que el sistema neuropsíquico es generalizado, focalizado, y que está dotado de la capacidad de convertir muchos estímulos en equivalentes así como de iniciar y guiar formas coherentes. El sistema neuropsíquico hace referencia, a un patrón de conducta y señala la presencia en el individuo de una estructura de relaciones entre procesos, funciones psíquicas y componentes biofísicos que sería responsable de la conducta (Miralles, 2001).

El rasgo, expresaría para Allport, tendencias de comportamiento, tanto adaptativo como expresivo y actuaría propiciando conductas repetitivas que poseen el mismo significado y valor para el individuo.

Según este modelo, el sistema de organización del sistema de personalidad se dividiría en diferentes niveles: respuestas condicionadas (organización de los actos simples producidos por estímulos a merced del aprendizaje); hábitos (sistemas integrados de repuestas condicionadas); rasgos (actitudes, valores, hábitos específicos); yo (sistema en el cual se encuentran organizados los rasgos) y personalidad (integración de todos los niveles anteriores).

Para el funcionamiento de todo este sistema será necesario tres elementos: el sistema unitario propio de cada individuo, que este sistema haga posible una respuesta para los estímulos que llegan y que las conductas sean organizadas para que se mantenga una consistencia.

### **VI Modelos cognitivos:**

Los teóricos cognitivos sostienen que las personas reaccionan ante su entorno según la percepción que tienen del mismo. No importa cuán inconscientemente distorsionadas sean estas. La forma personal de conceptualizar los acontecimientos es lo que determina el comportamiento.

Beck formula un modelo basado en la evolución, especulando sobre como los trastornos de la personalidad podrían derivar de nuestra herencia filogenética. Propone que ciertas estrategias determinadas genéticamente han facilitado la supervivencia y la reproducción mediante la selección natural. Según este autor, los derivados de estas estrategias evolutivas pueden identificarse en su forma más extrema en los síndromes clínicos del eje I y con una expresión menos grave entre los trastornos de la personalidad (Beck, 1990).

### **VII Modelo de los cinco factores**

Los exponentes más enérgicos y persuasivos del estudio dimensional de la personalidad son los seguidores del modelo de los cinco factores, en especial Widiger, Costa y Mc Crae (Costa y Mc Crae, 1990, Costa y Widiger, 1993).

Este modelo deriva fundamentalmente de los estudios del léxico popular, es decir, la codificación de las palabras descriptivas del lenguaje profano y considera que la mejor forma de analizar la personalidad es considerarla como expresión de cinco factores distintos. De este modo se describen los siguientes factores: factor 1, Neuroticismo, que refleja niveles crónicos de inestabilidad emocional y susceptibilidad al malestar psicológico; factor 2, Extroversión que refleja

la disposición a las interacciones interpersonales, a la actividad, a la búsqueda de estimulación y a la vivacidad; factor 3, apertura a la experiencia, definida por el aprecio de experiencias nuevas, la curiosidad y la imaginación; factor 4, agradabilidad, que representa a las personas que tienden a tener buen carácter y son confiados, dispuestos a ayudar y altruistas, y factor 5, responsabilidad, que refleja un alto grado de organización, fiabilidad, persistencia, ambición y control. Este modelo proporciona un esquema de rasgos factoriales que permite caracterizar a los diferentes trastornos de la personalidad, de manera que, por ejemplo, el trastorno histriónico y el trastorno esquizoide se situarían en extremos opuestos del factor extroversión.

Al estudiar la personalidad y sus trastornos, se hace necesario, mencionar al menos, la eterna controversia acerca de la concepción de la misma desde la perspectiva categorial o dimensional.

El diagnóstico categorial implica diferencias cualitativas entre salud y enfermedad: la presencia de un conjunto de fenómenos clínicos (signos y síntomas) definen en un todo o nada la presencia de una patología. Los modelos categoriales tratan por tanto, de clasificar a la enfermedad dentro de categorías rígidas, lo que en muchos aspectos orienta el diagnóstico y tratamiento, pero se queda corto en cuanto a la naturaleza del fenómeno que trata de clasificar (Carrasco, 1992; Cañas, 2004).

Una de las ventajas de los modelos categoriales es su eficiencia en la transmisión de la información significativa con un mínimo de esfuerzo, pero ello se consigue a costa de una desventaja fundamental, la consideración de los trastornos mentales como entidades discretas.

La visión categorial de los trastornos de personalidad, tiene importantes limitaciones entre las que cabe mencionar, la existencia de altas tasas de concurrencia entre las categorías definidas lo que genera confusión diagnóstica; heterogeneidad de pacientes que pueden ser incluidos en la misma categoría; falta de consistencia en cuanto a la decisión de mantener algunos trastornos en el Eje II y pasar otros al Eje I; falta de estabilidad temporal de algunas categorías; ausencia de bimodalidad en la distribución de rasgos en la población (lo que apunta a una transición a lo largo de un continuo de normalidad y patología) y falta de consenso en cuanto a los criterios específicos de muchas categorías.

Este conjunto de limitaciones, hace pensar que es necesaria una transformación de los criterios de manera radical, pero razones empíricas y pragmáticas han hecho que en la actualidad se continúe utilizando el modelo categorial. Entre las modificaciones que podrían conducir a un incremento de la validez descriptiva de las categorías actualmente en uso se plantea la posibilidad de utilizar medidas estadísticas de la prototipicidad de los distintos criterios a la hora de seleccionar aquellos con valores más altos para formar los distintos conjuntos de diagnóstico, la definición de un rasgo esencial para cada categoría que, de alguna manera, sería un requisito necesario para el diagnóstico, e incluso la presentación criterios ordenados en función de sus parámetros de eficiencia diagnóstica como sensibilidad, especificidad y valores predictivos (Cañas, 2004).

Las limitaciones ya señaladas de los sistemas de diagnóstico categoriales para los trastornos de personalidad ha originado un movimiento muy extendido en defensa del uso de sistemas dimensionales utilizados ampliamente en la psicología y que has ido ganando terreno en la psiquiatría. El diagnóstico dimensional, más adecuado al objeto, sugiere que las diferencias entre salud y enfermedad no son cualitativas sino cuantitativas, formando un continuo desde lo normal hasta lo patológico.

Las principales virtudes de tal enfoque derivan de que proporciona una información más flexible, específica y comprensiva, aumenta la fiabilidad diagnóstica, reduce el solapamiento de diagnósticos y facilita la investigación etiológica al identificar fenotipos más homogéneos (Cañas, 2004).

En la mayoría de los casos este enfoque parte además de la idea de que los trastornos de personalidad no suponen una ruptura con los rasgos que constituyen la personalidad normal es decir se mantiene una hipótesis de continuidad (Endler, 2002).

Se hace necesario aclarar, que la propia denominación dimensional es menos unívoca de lo que inicialmente puede suponerse, pues bajo esta concepción se puede acoger estrategias de estudios y clasificación muy heterogéneas. Una primera acepción es utilizar el término dimensional para describir un procedimiento de evaluación (medida) pasando de la decisión presente/ausente que caracteriza al sistema categorial puro, a una valoración por grados (ausente,

subclínico, umbral, prototipito) o incluso según el número de criterios presentes mediante la aplicación de algún instrumento (Cañas, 2004).

Según los modelos dimensionales, los trastornos de la personalidad se definirían como constructos multidimensionales extremos, es decir, una acentuación de rasgos o factores “no adaptativos”.

La presencia de anomalías moderadas en una o más de estas dimensiones podría contribuir al desarrollo de estrategias adaptativas y mecanismos de defensa específicos que, de convertirse en estables y abarcar diversas áreas del funcionamiento relacional y ocupacional del individuo, supondrían la existencia de un trastorno en el eje II (Siever et al, 1991; Cañas, 2004).

Una de las novedades del DSM V (2014) es que aunque en su sección II, mantiene un modelo de trastornos de personalidad categorial, semejante al que proponía el DSM IV-TR (2002), en su sección III plantea un modelo alternativo cuyo objetivo es hacer frente a las numerosas deficiencias de la perspectiva actual de los trastornos de personalidad, por ejemplo, el problema que surge cuando un paciente reúne a la vez criterios de varios trastornos de la personalidad, siendo de hecho el trastorno de la personalidad no especificado una de la etiqueta diagnóstica más frecuentemente utilizada, ya que los pacientes no suelen los patrones de síntomas que corresponden con una categoría y solo una, de los trastornos de personalidad. En este modelo alternativo los trastornos de la personalidad se caracterizan por dificultades en el funcionamiento de la personalidad (5 niveles de deterioro) y por rasgos de personalidad patológicos (25 facetas de rasgos).



## **BIOLOGIA DE LA PERSONALIDAD**

Hasta hace relativamente poco los trastornos de la personalidad se encuadraban entre los trastornos psicológicos, de manera que su explicación etiopatogénica partía del estudio de los mecanismos de desarrollo psicológico y de la interacción con el entorno. De un tiempo a esta parte se les reconoce una base biológica predisponente. Los autores pioneros en la concepción biológica de la personalidad fueron Sheldon, Eysenck y Gray, que consideraron que la personalidad se estructuraba en un conjunto de rasgos jerárquicos, donde los rasgos primarios o dimensiones tenían una naturaleza biológica y estaban asentados en sistemas cerebrales determinados. Los modelos dimensionales de estos autores han constituido la base del estudio de la personalidad como un fenómeno, al menos en parte, biológico, y ha dado lugar a los modelos más actuales. No es hasta hace dos décadas cuando la perspectiva biológica ha ido cobrando fuerza y los marcadores biológicos vinculados a estos trastornos han permitido considerar los trastornos de personalidad como “enfermedades reales” más cercanas al eje I.

Desde la Psiquiatría, algunos autores como López Ibor (1966) sugerían hace décadas la posibilidad de que los trastornos de la personalidad procedieran de un fondo biológico anómalo, manifestado como trastorno del carácter a través de la estructura personal del individuo.

### **Aspectos biológicos implicados en la impulsividad**

La impulsividad se define como una incapacidad para la reflexión previa al acto conductual que se manifiesta en dos componentes principales: 1) dificultad para resistir los impulsos y 2) precipitación en la respuesta de los estímulos.

Un deficiente control impulsivo es característico del TLP y suele manifestarse a través de síntomas como los intentos de suicidio, los accesos de ira, las explosiones emocionales y el abuso de sustancias. Junto a estos otra serie de fenómenos o síntomas, relacionados con la búsqueda de sensaciones, también parecen estar relacionados biológicamente con la impulsividad. La tendencia exclusiva a la acción, la escasa reflexión, la intolerancia a la monotonía y la necesidad exagerada de estímulos excitantes pueden dar lugar a un patrón de inestabilidad conductual que es también propio de estos pacientes (Carrasco, 1992).



La impulsividad parece tener una elevada carga genética (Torgensen, 1994) y tiende a manifestarse de manera familiar. Por ejemplo, la dimensión búsqueda de novedades parece tener heredabilidad cercana al 40 % y asociarse a alteraciones genéticas del receptor dopaminérgico (Benjamín et al., 1996).

Del mismo modo, algunos estudios reportan que la dimensión impulsiva, podría tener un patrón de herencia cercano al 50 % y depender de polimorfismos relacionados con los receptores de la transmisión serotoninérgica como el 5HT2a (Preuss et al., 2001).

Por otro lado desde hace tiempo se conocen otros posibles marcadores biológicos de las conductas impulsivas entre los que se citan como clásicos la presencia de ondas lentas en el EEG y la reducción de la latencia de respuesta en los potenciales evocados (Claridge, 1985).

Desde el punto de vista de neurotransmisión, el sistema serotoninérgico parece estar íntimamente relacionado con los fenómenos impulsivos. Así, las lesiones de las vías serotoninérgicas producen una disminución de la capacidad de reprimir conductas (Thiebot et al., 1984), y una pérdida de la capacidad para traducir el inminente castigo en una conducta inhibitoria (Gray, 1982).

El metabolito principal de la serotonina, el 5- Hidroxindolacético (5-HIAA), se ha encontrado reducido en el LCR de los pacientes con intentos de suicidio y en pacientes con conductas agresivas (Linnoila et al., 1980). Algunos estudios han encontrado una inhibición de la respuesta a la prolactina a agonistas serotoninérgicos en pacientes con trastorno límite de personalidad (Coccaro et al., 1990). La vinculación entre la serotonina y la impulsividad parece confirmarse por el efecto beneficioso que han demostrado algunos fármacos proserotonérgicos como la fluoxetina o el litio en el tratamiento de las conductas agresivas y violentas.

Un estudio acerca del receptor 5-HT2a (Soloff et al., 2007), puso de manifiesto la existencia de una unión de la altanserina (un antagonista 5-HT2a de alta afinidad) a este receptor 5-HT2a, incrementada en los pacientes TLP respecto de los controles. Esta unión incrementada de la altanserina revela un agonismo serotoninérgico disminuido y una regulación al alza del número de receptores 5-HT2a postsinápticos. Estos hallazgos fueron altamente significativos

en el hipotálamo. El hipotálamo está implicado en las funciones mnésicas declarativas, episódicas y de trabajo, en procesar estímulos sensoriales y en “actualizar” las redes de la memoria asociativa. Desempeña un papel fundamental en el estado atencional del sujeto, incluyendo las respuestas adaptativas en respuesta a amenazas ya sean en el momento actual o por anticipación. A través de una extensa red de conexiones recíprocas con el córtex prefrontal orbito medial, el hipotálamo contribuye en la memoria asociativa de la regulación de la respuesta emocional y en la inhibición de la respuesta. Por tanto, una disregulación de las funciones serotoninérgicas en esos circuitos puede contribuir a la inestabilidad afectiva e impulsividad comportamental.

Es sabido que una regulación serotoninérgica deficiente en áreas prefrontales, especialmente en el córtex prefrontal orbital y medial, disminuye la inhibición de la respuesta, incrementa la impulsividad y la agresividad y aumenta el riesgo de comportamientos suicidas. Por otro lado, una función serotoninérgica disminuida puede estar asociada asimismo con baja autoestima, desesperanza y pesimismo.

El sistema noradrenérgico parece jugar también un papel importante en los mecanismos biológicos de la impulsividad, ya que al estar relacionado con las conductas de relación con el entorno (Levine et al., 1990), parece mediar la expresión de la heteroagresividad (Carrasco y cols. 2006). De esta forma si la actividad noradrenérgica se encuentra disminuida junto con la de la serotonina, solo se expresaría autoagresividad, como ocurre en pacientes depresivos.

Como se ha mencionado, un componente fundamental de las conductas impulsivas, es la tendencia a explorar y la hiperactividad. Las hipótesis psicobiológicas iniciales postulaban que los individuos exploradores tenían su raíz biológica en un bajo nivel de activación interna (arousal). Para superar esta hipoactivación, de origen troncoencefálico, los individuos buscaban la excitación estimulante en el entorno. Los individuos extrovertidos e impulsivos muestran un aumento de las ondas medias de los potenciales evocados, lo que es interpretado como una necesidad de amplificar los estímulos para aumentar la actividad interna. También se ha demostrado que los individuos con estas características son especialmente sensibles a los fármacos sedantes, mientras que muestran una mayor tendencia al consumo de sustancia estimulantes (Eynseck, 1981).

Algunos hallazgos sugieren que la búsqueda de sensaciones, estaría relacionada con el sistema dopaminérgico subcortical y probablemente con algunos aspectos de la actividad noradrenérgica. La autoestimulación con electrodos en animales a nivel de las neuronas dopaminérgicas se acompaña de una marcada activación locomotora mientras que la depleción por lesión de las neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens conduce a una desatención hacia los estímulos novedosos (Cloninger et al., 1993).

En humanos, el uso de sustancias agonistas dopaminérgicas como la cocaína y las anfetaminas es encontrado con frecuencia en pacientes con trastorno límite de la personalidad en lo que podría representar un intento para compensar déficits endógenos.(Wise, 1980).

Carrasco (2006) sugiere la existencia de otros marcadores biológicos relacionados con la impulsividad, entre los que encontramos:

- La controvertida relación de la noradrenalina y la búsqueda de sensaciones, al igual que en la impulsividad, la implicación de la actividad de noradrenalina en la conducta exploradora es controvertida. Los estudios preclínicos sugieren que la activación noradrenérgica regula el nivel de arousal y se acompaña de conductas de interacción con el entorno. En humanos, algunos datos sugieren que la extroversión y la búsqueda de sensaciones correlacionaban significativamente con los niveles tanto plasmáticos como raquídeos de metoxi-hidroxi-fenilglicol y de otros metabolitos urinarios de la noradrenalina, aunque en otros estudios los resultados fueron contradictorios.

- Uno de los indicadores biológicos más consistentemente asociado con la búsqueda de sensaciones y la extroversión es la actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria (MAO) (Carrasco et al., 1999). Una MAO disminuida se correlaciona con elevadas puntuaciones en estos rasgos y se ha observado en individuos que frecuentan el riesgo, como los montañeros profesionales o los toreros y en trastornos límite de la personalidad (Carrasco et al., 1999; Carrasco et al., 2000).

- La secreción de hormonas, tanto hipofisarias como adreno-genitales parece participar en la regulación de la actividad de diversos neurotransmisores y de las respuestas al medio en general. En concreto, los niveles de testosterona

se correlacionan positivamente con la extroversión y con las conductas de sociabilidad, búsqueda de sensaciones, dominancia, búsqueda de relaciones sexuales, evitación de la monotonía y preferencia por los deportes físicos. Por todo ello, es posible que los niveles de hormonas sexuales constituyan un nivel superior de regulación del rasgo exploratorio de la personalidad.

### **Aspectos biológicos implicados en la inestabilidad emocional**

El TLP se caracteriza por una irregular modulación del estado de ánimo, de manera que la estabilidad emocional varía en función de la reactividad individual ante las situaciones de frustración o gratificación del entorno.

Se han implicado varios neurotransmisores en la regulación del estado anímico: acetilcolina, serotonina, adrenalina y noradrenalina.

Es destacable el papel que la serotonina (5-HT) y la acetilcolina (Ach) tienen en la regulación del tono anímico endógeno. Múltiples estudios han relacionado una deficiente función serotoninérgica con los estados depresivos y con el humor disfórico, de hecho, la eficacia de fármacos potenciadores de la actividad serotoninérgica como estabilizadores del ánimo en sujetos con trastornos de personalidad emocionalmente inestable ha sido ampliamente demostrada.

En cuanto a la acetilcolina se ha demostrado que la administración de agonistas muscarínicos produce estados de disforia y labilidad emocional. Además, se ha identificado una hipersensibilidad colinérgica, que se manifiesta en la reducción de la latencia del sueño REM en el test de la arecolina, en los individuos con trastornos de la personalidad con inestabilidad emocional. (Akiskal et al., 1985).

Otro estudio que apoya la existencia de una respuesta incrementada en los sistemas colinérgicos es el llevado a cabo por el grupo de Steinberg (1997) que observó una respuesta depresiva notoria y clínicamente significativa en los pacientes con TLP respecto de controles y otros trastornos de personalidad tras la administración de fisostigmina.

Otro de los neurotransmisores implicados en las alteraciones anímicas de los pacientes con trastorno de la personalidad podría ser la noradrenalina.

Los individuos con TLP presentan respuestas elevadas de la hormona de crecimiento al estímulo con clonidina, reflejando con ello una hipersensibilidad del receptor adrenérgico (Coccaro et al., 1991).

Ya hemos mencionado la existencia de hallazgos que sugieren la existencia de una asociación entre una actividad elevada de noradrenalina y una mayor reactividad e interacción con el entorno, mientras que una baja actividad de noradrenalina se asociaría con aislamiento y escasa interacción (Levine, 1990). De acuerdo con esta teoría, los individuos hiperadrenérgicos manipularían intensamente el entorno en un intento de suprimir las condiciones de frustración y/o de separación que podrían afectar su ánimo. Por el contrario, los pacientes deprimidos se caracterizan por una disminución de su interacción con el entorno y por conductas de aislamiento que a nivel biológico podrían depender de una hipofunción noradrenérgica. (Carrasco et al., 2006).

### **Biología de la Ansiedad Rasgo**

La regulación de las conductas de inhibición y evitación en respuesta al peligro determina una dimensión de la personalidad denominada ansiedad-rasgo. Las conductas abiertamente evitativas, las conductas sumiso-dependientes o las actitudes de contención y control excesivas, serían diferentes formas de presentación de esta dimensión de evitación del peligro o amenaza. En todos los casos, la conducta traduce una emoción ansiosa persistente consecuencia de una vivencia continuada de amenaza (Carrasco et al., 2006).

Algunos hallazgos evidencian la implicación de distintos factores biológicos en la génesis de los trastornos de personalidad ansiosos. Estos sujetos se caracterizan por alto niveles de activación (arousal) a nivel cortical y autonómico y elevados umbrales de sedación (Gray, 1982), lo que traduce una elevada hiperexcitabilidad e hiperrespuesta en estos sujetos. Así se ha hipotetizado que la fisiopatología del rasgo ansioso de la personalidad podría encontrarse en una disregulación de los mecanismos de la respuesta al stress. Estas alteraciones podrían incluir una disminución en la actividad global del sistema GABA y/o una hiperreactividad del sistema regulador de la hormona liberadora de corticotropinas (CRH)(Carrasco et al., 2006).

En cuanto a los neurotransmisores, algunos datos inducen a pensar que los sujetos ansiosos pudieran presentar una hiperactivación de los receptores

serotoninérgicos postsinápticos. Es sabido que la benzodiacepinas, utilizadas para aliviar algunos síntomas presentes en estas personalidades, potencia la acción del GABA a la vez que reducen la actividad tanto de la CRH como de las neuronas serotoninérgicas del tronco encefálico (Price et al., 1994).

La alteración en la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) es otra de las anomalías relacionadas con el TLP. Esta disfunción consistiría en una exagerada supresión del cortisol tras la administración de dexametasona, lo que refleja un alto grado de inhibición por retroalimentación del eje HHA. Estos hallazgos se han interpretado como un mecanismo compensatorio del eje HHA para contrarrestar una exagerada sensibilidad de la respuesta al estrés, lo que resulta coherente con la clínica habitual de estos pacientes.

La relación entre el hipercortisolismo basal y el estrés, se ha puesto de manifiesto en distintos estudios.

A raíz del descubrimiento de la importancia de los factores estresantes, y en concreto los antecedentes traumáticos, en la génesis del TLP, y dada la importante comorbilidad existente entre el Trastorno estrés postraumático (TEPT) y el TLP, se empezó a estudiar la posible existencia de una hipersensibilidad de estos pacientes al estrés, como ya se había objetivado previamente en veteranos de guerra con TEPT, en los que los estudios con el Test de Supresión a Dexametasona (TSD) mostraban una hiperrespuesta a la supresión de cortisol con dosis bajas de dexametasona (0.5mg).

Estudios sucesivos realizados en esa línea, demostrarían que la utilización de dosis bajas de dexametasona son de gran utilidad en el estudio de aquellos trastornos que cursen con una hiperrespuesta al estrés, y que en concreto la utilización de una dosis de 0.25mg aumentaría la especificidad de dicha prueba, al eliminar el sesgo de incluir a un número importante de sujetos controles, que también suprimían con dosis de 0.5mg.

Posteriormente, las técnicas de neuroimagen han avalado la existencia de una hiperrespuesta del eje HHA en los pacientes con TLP, relacionando un menor volumen de la glándula pituitaria, con la presencia de antecedentes traumáticos y conductas parasuicidas. Podríamos afirmar por tanto que existen evidencias de que la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal guarda relación con

dos áreas importantes: la existencia de antecedentes traumáticos y la hipersensibilidad al estrés. Parece que la hiperrespuesta supresora tiene valor pronóstico, dado que se correlaciona con una mayor inestabilidad afectiva, mayor impulsividad y una mayor gravedad clínica. Esto reflejaría un peor funcionamiento social, familiar, laboral y clínicamente se manifestaría por un aumento en el número de intentos de suicidio. (Carrasco et al., 2003).

### **Aspectos biológicos implicados en la esfera cognitiva**

La esfera cognitiva incluye la manera de percibir, integrar e interpretar la información del entorno. Aunque el estilo de procesamiento cognitivo del sujeto es la dimensión de la personalidad más condicionada por los procesos del aprendizaje y por la influencia del ambiente, hay evidencias de que algunos estilos cognitivos patológicos derivan de anomalías biológicas.

Entre las anomalías biológicas de esta esfera, merecen atención las disfunciones en la capacidad atencional y de mantenimiento del curso de pensamiento que parecen identificarse en los sujetos con trastorno esquizoide y trastorno esquizotípico de la personalidad. A su vez, los mecanismos básicos de discriminación entre estímulos relevantes e irrelevantes también pudieran estar afectados en estos trastornos y en algunas formas de trastorno límite de la personalidad (Siever et al., 1993).

Estos déficits pueden manifestarse por una pobre ejecución en tests de funciones frontales como el Wisconsin Card Sorting Test y la presencia de indicadores biológicos de déficit frontal; estos individuos pueden presentar una disminución de amplitud de la onda p300 de los potenciales evocados (déficit de procesamiento), y a nivel morfológico un agrandamiento de los ventrículos laterales (Siever, 1991).

Schultz y su grupo (1988) proponen que la actividad dopaminérgica prefrontal pudiera estar implicada en el funcionamiento cognitivo al encontrar una disminución de los niveles raquídeos de ácido homovanílico (HVA) que a su vez refleja una disminución de la actividad de la dopamina en áreas frontales, en pacientes diagnosticados de trastorno esquizotípico de la personalidad. Además el hecho de que los déficits cognitivos mejoren con la administración de dosis pequeñas de agonistas dopaminérgicos como las anfetaminas apoya esta hipótesis.



La alteración de la capacidad para discriminar los contenidos emocionales de los estímulos es otro de los déficits cognitivos que podría estar asociado a una hipofunción frontal. Si bien estos procesos pueden implicar también los mecanismos de integración córtico-subcorticales y los procesos de lateralización del lenguaje (Hare et al., 1988). Estos déficits se traducirían en las dificultades de los individuos antisociales para apreciar los mensajes emotivos de otros individuos.

Como conclusión podríamos señalar que el futuro de la investigación biológica de la personalidad parece residir en el establecimiento de asociaciones consistentes entre los rasgos clínicos y los mecanismos biológicos subyacentes, que incluirían aspectos genéticos, neurobiológicos y de temperamento, así como en el establecimiento de las influencias familiares y los acontecimientos vitales en el desarrollo de dichos aspectos biológicos.

Los hallazgos biológicos se corresponden con dimensiones de la personalidad que no están ligadas a un tipo específico de trastorno por lo que no parecen validar la tipología categorial utilizada en las descripciones clínicas actuales.

La impulsividad, la reactividad al estrés, la ansiedad, la disforia, la necesidad de excitación o las anomalías perceptivas pudieran constituir los ejes naturales sobre los que se desarrollan los patrones anómalos que constituyen los trastornos de la personalidad. Sobre ellos, la acción del entorno a través del aprendizaje, modulando la expresión clínica de las anomalías biológicas, puede condicionar cuadros clínicos diferentes en los distintos sujetos. Los sistemas cerebrales que subyacen a las dimensiones principales se interrelacionan y se regulan mutuamente en muchos casos. Por tanto, aunque autónomas, las dimensiones biológicas no son del todo independientes y las anomalías de unas pueden acabar afectando a las otras en forma diferente. Ello puede explicar la afectación de varios sistemas al tiempo en trastornos como el límite y permite entender la complejidad sintomática de estos síndromes.

Aun así, no es posible de momento reconocer si el origen de los trastornos de la personalidad se debe a una conjunción disarmónica de rasgos biológicos de la personalidad y de su interacción con el entorno o a anomalías secundarias surgidas sobre los rasgos previos. La mayor parte de la investigación se ha



realizado en el TLP, probablemente por ser el más relevante en la clínica y el que recaba mayor atención por su gravedad. Pero también puede deberse a que sus anomalías biológicas sean más evidentes que en el resto de los trastornos.

## **TLP, CLINICA ,PSICOPATOLOGIA Y MODELOS**

El diagnóstico de Trastorno límite de la personalidad fue incorporado al DSM-III de la American Psychiatric Association en 1980 y doce años más tarde, en 1992, fue adaptado para la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud. Desde su incorporación el reconocimiento y la utilización de este diagnóstico han crecido de forma exponencial.

De todos los trastornos de la personalidad, el trastorno límite, es probablemente el más diagnosticado y de uso más común en la práctica clínica moderna actual.

Aunque los datos epidemiológicos sobre el TLP siguen adoleciendo de debilidad metodológica y los datos deben ser considerados como estimaciones aproximadas, se calcula que la prevalencia del trastorno en la población general se sitúa entre el 1,1% y el 4,6% y la media se establece en un 2% (Coryell y Zimmerman, 1989) es decir, la prevalencia del TLP doblaría la de la esquizofrenia. Constituye aproximadamente el 10% de los sujetos visitados en los centros ambulatorios de salud mental y en torno al 20% de los pacientes psiquiátricos ingresados (Widiger y Weisman, 1991, Gunderson, 2008). Se diagnostica predominantemente en mujeres, en una ratio de 3:1.

El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es un síndrome heterogéneo y difícil de delimitar. Su definición conceptual, clasificación y diagnóstico clínico resultan a menudo problemáticos, pese a la existencia de criterios definitorios, como los que ofrecen el DSM-IV, la CIE-10 y más recientemente el DSM V.

Sin embargo, estos criterios no siempre son aceptados de forma unánime, por lo que consideramos que para un conocimiento amplio del TLP, es necesario entender la concepción que del mismo tienen los diferentes modelos psicopatológicos.

### **Modelo psicoanalítico**

La identificación de ciertos pacientes como “límite” o limítrofe” surgió en una época en la que el paradigma psicoanalítico dominaba la psiquiatría y el sistema de calificación era aún primitivo y basado fundamentalmente en la posibilidad de someter al paciente a psicoanálisis.

Knight (1953) y Stern (1938) fueron los responsables de la introducción del término “límite” o “borderline”, al identificar la tendencia de ciertos pacientes a presentar regresión a estados mentales de “esquizofrenia límite” en situaciones poco estructuradas. La categoría principal respecto a la que estos pacientes se consideraban límite era por tanto la esquizofrenia.

Simultáneamente, Jacobson (1953), utiliza el término “ciclotímicos límites” explicando el comportamiento de estos pacientes como un intento de encontrar soluciones a sus conflictos psicosexuales a través de maniobras de regresión. Se trataría, según este autor, de personas que, como consecuencia de una privación emocional presentan: importante vulnerabilidad, intolerancia a la frustración, al dolor y al malestar.

El siguiente hito importante en este constructo, ocurrió en 1967 cuando Kernberg definió la organización limítrofe de la personalidad como un nivel medio de organización de la personalidad, flanqueado por un lado, por los pacientes más graves con organización psicótica de la personalidad, y, por el otro, por pacientes más sanos con organización neurótica de la personalidad. La organización limítrofe de la personalidad era una forma amplia de psicopatología definida por defensas primitivas, como la escisión y la identificación proyectiva, difusión de la identidad y momentos de pérdida del juicio de realidad (Kernberg, 1967). Posteriormente este autor divide la organización de la personalidad límite en dos niveles (Kernberg, 1979): la organización más neurótica (personalidad sadomasoquista, ciclotímica, dependiente, histriónica, y narcisista) y la organización más psicótica (personalidad paranoide, hipocondríaca, esquizotípica, hipomaníaca, antisocial, y narcisista maligna).

Masterson (1972), puso de relieve la existencia en la base de este tipo de trastornos, de problemas de abandono y de una crianza deficiente los primeros años de vida. Este autor y Kernberg, fueron los grandes impulsores de la búsqueda de psicoterapias psicoanalíticas intensivas, ambiciosas a largo plazo para este tipo de pacientes.

Pese a la difusión de este optimismo terapéutico, Klein expresó un contrapunto cínico, “La desilusión progresiva de los analistas con su capacidad para lograr un cambio permanente en pacientes no psicóticos ha sido enmascarada por la revisión terminológica. El diagnóstico de trastorno límite conserva intacta

la creencia de que el psicoanálisis clásico es el tratamiento uniformemente efectivo y de elección para la neurosis ya que los fracasos se producen sólo en los pacientes con patología limítrofe” (Klein, 1977).

Otra aportación seminal fue la proporcionada por el grupo de Grinker (1968), este autor, uno de los primeros y más poderosos defensores del empirismo, realizó el primer estudio empírico en pacientes límite. Con la publicación de *The Borderline Syndrome* (1968) Grinker y otros colaboradores describen las características comunes del trastorno, aportando los primeros criterios diagnósticos con base empírica: Estos criterios fueron: predominio de ira expresa, relaciones anaclíticas, ausencia de indicadores de identidad propia y soledad depresiva. Este autor establece cuatro subgrupos:

- *Límite psicótico*: Pacientes que manifiestan básicamente afectos negativos, con erupciones esporádicas de ira y en los que sería posible identificar una depresión existente previamente.

- *Límite fundamental*: caracterizado por una implicación vacilante con los demás, expresiones abiertas de ira, depresión y ausencia de indicaciones de una identidad propia consistente.

- *Límite “como si”*: que representarían un grupo similar a la personalidad esquizoide del DSM.

- *Límite con la neurosis*: caracterizados por presentar cuadros depresivos, ansiedad, y gran parecido a los caracteres narcisistas neuróticos.

A pesar de las dudas respecto a la paternidad de este diagnóstico, resulta evidente que las importantes contribuciones al concepto de límite derivadas de las observaciones psicoanalíticas tempranas han perdurado, entre ellas el reconocimiento de la “inestabilidad estable” de estos pacientes, su necesidad desesperada de establecer vínculos de apego con otros como objetos transicionales, su inestable y a menudo distorsionado sentido de sí mismos y de los otros, su dependencia de la disociación y su pánico al abandono.

Otra contribución fundamental para el conocimiento de este tipo de pacientes es la realizada por Gunderson que colabora con Carpenter y Strauss en su intento

para entresacar a los pacientes límite de aquellos que habían sido diagnosticados como esquizofrénicos (Gunderson et al., 1975). De este intento derivó una síntesis y revisión de toda la bibliografía sobre el trastorno, “Defining Borderline Patients: An overview (Gunderson y Singer, 1975), que contribuyó a que el concepto de pacientes límite se asentara definitivamente.

Ya en la década de los noventa, Fonagy, psicólogo de orientación psicodinámica, presentó estudios sobre desarrollo infantil temprano y las vicisitudes de la crianza que, según este autor, sientan las bases para el desarrollo posterior del TLP. Fonagy, postuló basándose en los trabajos previos de Winnicott (1965) y Bolwy (1969) que el fracaso de los cuidadores para percibir con precisión los estados mentales de un niño generaba deficiencias en el conocimiento de sí mismo y en la posibilidad de empatizar, es decir, establecía una incapacidad para mentalizar, que volvía al niño vulnerable al desarrollo del trastorno (Fonagy, 1995,). Basándose en estos trabajos, Bateman y el propio Fonagy desarrollan un modelo de tratamiento diseñado específicamente para el TLP, la “Terapia basada en la mentalización” que tiene como objetivo corregir las deficiencias de mentalización de estos pacientes facilitando el reconocimiento preciso y la aceptación de los estados mentales propios y de los otros, incluido el terapeuta (Bateman y Fonagy, 1999).

Clarkin y Posner (2005) proponen un modelo operativo para entender la personalidad borderline que es aceptado por una mayoría de los autores de orientación psicodinámica. Estos autores consideran que existe una interacción dinámica entre factores constitucionales temperamentales (con una preponderancia de afectos negativos, hostilidad, rabia y agresión y un deficiente control de impulsos), junto a unas adversas vicisitudes ambientales como pueden ser un cuidado negligente, un apego inseguro y ansioso o un abuso sexual precoz.

Estas situaciones vitales generan un importante estrés a un individuo de por sí vulnerable, y le dificultan o impiden una adecuada estructuración de la personalidad. Se produce de esta forma una difusión y falta de coherencia en la identidad del Yo, alterando profundamente tanto la autoimagen como la imagen de los otros. Para este modelo, los dos factores, temperamento y circunstancias ambientales externas, coincidirían necesariamente en la génesis de un TLP. El temperamento desempeña un papel importante en el desarrollo del trastorno, posiblemente creando una predisposición biológica para padecer TLP, pero es necesaria la concurrencia de otros factores, como son los trastornos en las

primitivas relaciones afectivas y la presencia de factores estresantes ambientales graves.

### **Modelo cognitivo**

Beck (1990), considera el trastorno como resultado de esquemas y patrones cognitivos disfuncionales. En sus estudios, destaca su aportación para mejorar el entendimiento de las creencias disfuncionales que controlan las respuestas emocionales y comportamentales patológicas de estos pacientes. Para este autor, lo más característico de estos pacientes son la intensidad de sus reacciones emocionales y la variabilidad de sus estados de ánimo. En la terapia cognitiva estos factores suelen ponerse de manifiesto. El pensamiento dicotómico es la tendencia a evaluar las experiencias en términos de categorías mutuamente excluyentes. El efecto de este pensamiento es que fuerza interpretaciones extremas de sucesos que normalmente se situarían en el punto intermedio de su continuum.

### **Modelo biopsicosocial**

Linehan (1993), autora que se define como “conductista radical”, desafía abiertamente las pretensiones de la tradición psicoanalítica y de todas las demás terapias de base no empírica y realiza aportaciones importantes acerca de la patología y la patogenia del trastorno límite. Esta autora, considera que el trastorno límite de la personalidad es una disfunción de la regulación emocional, que se produce como resultado de una tendencia genética unida a un entorno invalidante en el que los padres fracasan en ayudar al niño a manejar sus emociones. Esta autora desarrolla la Teoría Dialéctica según la cual la mayoría de los comportamientos del límite, se pueden explicar como resultado de errores dialécticos entre los polos opuestos en los que a menudo se mueven este tipo de pacientes y es la creadora de la Terapia dialéctica-conductual una variedad de terapia, cuidadosamente manualizada, que combina componentes bien integrados de la terapia grupal e individual. Linehan adopta el concepto de desequilibrio emocional como núcleo de la psicopatología límite sugiriendo que son las emociones intensas las que provocan los problemas conductuales.

Paris (1994), considera que el factor de riesgo fundamental en el trastorno límite es la desintegración social, refiriéndose a que la sociedad actual, espera

que el sujeto funcione de forma independiente, disminuyendo el apoyo y contención, y generando un aumento de los comportamientos característicos del trastorno: conductas impulsivas, abuso de sustancias, y conductas parasuicidas. Propone lo que denomina un “enfoque multidimensional”, y recomienda tener en cuenta los “riesgos sociales”.

Millon (1969), describe un modelo de aprendizaje biosocial, y señala que junto a la disposición constitucional y a las experiencias tempranas de la vida, juegan un papel muy importante los factores sociales y culturales. Divide a los pacientes con trastorno límite, al que él denomina como patrón inestable en varios subtipos: límite desanimado, límite impulsivo, límite petulante y límite autodestructivo y describe los ámbitos clínicos del prototipo límite a nivel comportamental, fenomenológico, intrapsíquico y biofísico.

- Nivel comportamental: Caracterizado por ser expresivamente irregular, con arranques de impulsividad inesperados, y comportamientos recurrentes de automutilación y suicidio e interpersonalmente paradójico, con necesidad de atención y afecto, pero manipulador y voluble, suscitando rechazo y reaccionando de forma frenética ante el abandono y la soledad.

- Nivel fenomenológico: Caracterizado por ser cognitivamente caprichoso, con percepciones, pensamientos y emociones que cambian rápidamente, con una autoimagen insegura que se caracteriza por un sentido de la identidad inmaduro y cambiante, que suele acompañarse de sentimientos de vacío y con representaciones objetales incompatibles es decir, representaciones internalizadas creadas de forma rudimentaria.

- Nivel intrapsíquico: Caracterizado por mecanismos de regresión, con retroceso ante situaciones de estrés (niveles de tolerancia de la ansiedad, control de los impulsos y adaptación social) por una organización dividida, con estructuras internas divididas y con una configuración conflictiva en la que le falta consistencia y congruencia.

- Nivel biofísico: Caracterizado por un estado de ánimo lábil con marcada incapacidad para adaptarse a la realidad externa.

### **Modelo ecléctico-descriptivo**

Gunderson formado en la tradición psicoanalítica pero que fue ampliando su perspectiva hasta incluir un amplio abanico de escuelas teóricas, considera que el trastorno límite es un trastorno definido de personalidad que puede describirse claramente y diagnosticarse al margen de los síndromes esquizofrénicos y de los estados neuróticos. Caracteriza este síndrome del siguiente modo: afectividad intensa, ya sea en forma de estados depresivos o de hostilidad; incapacidad para el placer con frecuentes despersonalizaciones; comportamientos impulsivos que pueden incluir actos autolesivos como las sobredosis de sustancias, el alcoholismo o la promiscuidad; alteraciones en la identidad, episodios psicóticos breves y unas relaciones interpersonales que oscilan entre la superficialidad, la dependencia y la manipulación (Gunderson, 1979). Posteriormente este autor modifica algunos de sus puntos de vista afinando aún más sus conceptos, para distinguir mejor las características que diferencian al Trastorno límite de la personalidad de otros trastornos o síndromes clínicos. En sus formulaciones posteriores llevadas a cabo con sus colaboradores Zanarini y Frankenburg propone las siguientes características distintivas: automutilación, comportamientos parasuicidas, preocupación excesiva por el abandono y la soledad, actitud muy exigente, pensamiento cuasi psicótico, regresiones terapéuticas y dificultades en la contratransferencia (Zanarini, Gunderson y Frankenburg, 1989).

Zanarini (1993), insiste en destacar que los pacientes con Trastorno Límite deberían ser incluidos dentro del espectro de los trastornos del control de impulsos, en vez de ser considerados una variante del espectro de los trastornos afectivos como había propuesto Akiskal.

Akiskal (1981) en base a los elevados niveles de depresión comórbida que presentan estos pacientes considera que presentan una forma atípica de depresión y que la psicopatología básica de los pacientes límite implica los mismos problemas de regularidad afectiva que se observan en personas con trastornos del humor- inicialmente depresión y más recientemente trastorno bipolar tipo II.

En definitiva múltiples han sido las aportaciones de distintos autores en relación con el concepto “límite”. La concepción de la personalidad límite varía según los distintos modelos y el trastorno puede ser conceptualizado como una forma específica de alteración de la personalidad, como la forma más grave de



una organización estructural de la personalidad, como un espectro dentro de los trastornos afectivos o de los impulsivos, o incluso como una entidad relacionada con el trastorno por estrés postraumático.

En un intento por delimitar las características nucleares del trastorno podríamos decir que la impulsividad y la disregulación emocional son dos de los criterios que terminan siendo fundamentales para la comprensión de la patología, así como para su estudio y comprobación. Lieb subraya las dificultades para determinar las causas del trastorno ya que la interacción de factores genéticos y una infancia adversa podrían estar en la base de la disregulación emocional e impulsividad llevando a tener conductas disfuncionales junto con conflictos psicosociales y déficits, que pueden reforzar la disregulación emocional e impulsividad (Lieb et al., 2004 ).

Expondremos a continuación los criterios diagnósticos del TLP según las principales clasificaciones sin perder de vista, que todavía hoy en día se mantiene la dificultad para definir y categorizar un núcleo de elementos como indicadores de esta entidad diagnóstica. La controversia se mantiene pero la realidad clínica indica la existencia de un grupo de pacientes que requieren el diagnóstico de trastorno límite de la personalidad. El problema se centraría en los criterios de dicho diagnóstico, que abarca características clínicas de otras muchas patologías. Es posible que dentro del grupo de pacientes límite haya mucha heterogeneidad pero hasta que no estén claras las bases biológicas del trastorno será difícil hacer clasificaciones más específicas.

Los criterios para el diagnóstico de Trastorno de la Personalidad del recientemente publicado DSM V (2014) son similares a los de DSM IV-TR (2003).

A. Un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto. Este patrón se manifiesta en dos o más de las áreas siguientes:

1. Cognición
2. Afectividad
3. Actividad interpersonal
4. Control de los impulsos

B. Este patrón persistente es inflexible y se extiende a una amplia gama de situaciones personales y sociales.

C. Este patrón persistente provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes.

D. El patrón es estable y de larga duración, y su inicio se remonta al menos a la adolescencia o al principio de la edad adulta.

E. El patrón persistente no es atribuible a una manifestación o a una consecuencia de otro trastorno mental.

F. El patrón persistente no es debido a efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica.

Por otro lado, la CIE-10 (1992), presenta las pautas generales de diagnóstico correspondiente a todos los trastornos de personalidad. Se requiere así la presencia de una alteración de la personalidad no directamente atribuible a una lesión o enfermedad cerebral importante, o a otros trastornos psiquiátricos, que reúna las siguientes pautas:

A. Actitudes y comportamientos marcadamente faltos de armonía, que afectan por lo general a varios aspectos de la personalidad, por ejemplo, a la afectividad, a la excitabilidad, al control de los impulsos, a las formas de percibir y de pensar y el estilo de relacionarse con los demás.

B. La forma de comportamiento anormal es duradera, de larga evolución y no se limita a episodios concretos de enfermedad mental.

C. La forma de comportamiento anormal es generalizada y claramente desadaptativa para un conjunto amplio de situaciones individuales y sociales.

D. Las manifestaciones anteriores aparecen siempre durante la infancia o la adolescencia y persisten en la madurez.

E. El trastorno conlleva a un considerable malestar personal, aunque este puede también aparecer solo en etapas avanzadas de su evolución.

F. El trastorno se acompaña, por lo general, aunque no siempre, de un deterioro significativo del rendimiento profesional y social.

Centrándonos ya en el diagnóstico que nos ocupa, los criterios DSM-V (2014) para el TLP solo han cambiado ligeramente desde sus orígenes, en el DSM-III.

Un patrón dominante de inestabilidad en las relaciones interpersonales, de la autoimagen y la afectividad e impulsividad intensa, que comienzan en las primeras etapas de la edad adulta y está presente en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes hechos:

1. Esfuerzos desesperados para evitar el desamparo real o imaginado. No se incluyen en este ítem los comportamientos suicidas o las conductas autolesivas que se recogen en el Criterio 5.
2. Un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de idealización y devaluación.
3. Alteración de la identidad: inestabilidad intensa y persistente de la autoimagen y el sentido del yo.
4. Impulsividad en al menos dos áreas, que son potencialmente autolesivas (p. ej., gastos, sexo, droga, conducción temeraria, atracones de comida). No se incluyen en este ítem los comportamientos suicidas ni las conductas autolesivas que se recogen en el Criterio 5.
5. Comportamiento, actitud o recurrentes de suicidio, o conductas autolesivas.
6. Inestabilidad afectiva debida a una notable reactividad del estado de ánimo (p. ej., episodios de intensa disforia, irritabilidad o ansiedad, que suelen durar unas horas y rara vez más de unos días).
7. Sensación crónica de vacío.
8. Enfado inapropiado e intenso o dificultades para controlar la ira (p. ej., exhibición frecuentes genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).
9. Ideas paranoides transitorias relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves.

La CIE-10 tiene un equivalente llamado Trastorno de Inestabilidad Emocional de la personalidad, que puede ser de tipo impulsivo o límite y al que define como un trastorno de personalidad en el que existe una marcada predisposición a actuar de un modo impulsivo sin tener en cuenta las consecuencias, junto a un ánimo inestable y caprichoso. La capacidad de planificación es mínima y es frecuente que intensos arrebatos de ira conduzcan a actitudes violentas o a manifestaciones explosivas; éstas son fácilmente provocadas al recibir críticas o al ser frustrados en sus actos impulsivos. Se diferencian dos variantes de este trastorno de personalidad que comparten estos aspectos generales de impulsividad y falta de control de sí mismo.

### **-Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad de tipo impulsivo F60.30**

Las características predominantes son la inestabilidad emocional y la ausencia de control de impulsos. Son frecuentes las explosiones de violencia o un comportamiento amenazante, en especial ante las críticas de terceros.

Incluye: Personalidad explosiva y agresiva. Trastorno explosivo y agresivo de la personalidad.

Excluye: Trastorno disocial de la personalidad (F60.2).

### **-Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad de tipo límite F60.31**

Se presentan varias de las características de inestabilidad emocional. Además, la imagen de sí mismo, los objetivos y preferencias internas (incluyendo las sexuales) a menudo son confusas o están alteradas. La facilidad para verse implicado en relaciones intensas e inestables puede causar crisis emocionales repetidas y acompañarse de una sucesión de amenazas suicidas o de actos autoagresivos (aunque éstos pueden presentarse también sin claros factores precipitantes). Incluye: Personalidad "borderline". Trastorno "borderline" de la personalidad.

Describiremos a continuación las principales características clínicas del TLP utilizando los criterios del DSM V a modo de guion:

1. Miedo al abandono: La percepción de la inminente separación o rechazo o la pérdida de la estructura externa pueden dar lugar a profundos cambios

en la autoimagen, el afecto, la cognición y el comportamiento. Estos sujetos son extremadamente sensibles a las circunstancias ambientales y experimentan un miedo intenso al abandono e ira inapropiada incluso cuando se enfrentan con una separación real de tiempo limitado o cuando se producen cambios inevitables en los planes (APA, 2014). Este miedo al abandono está relacionado con la intolerancia a la soledad y la necesidad de tener a otras personas con ellos. Este criterio refleja la aportación precursora de Masterson al constructo límite (Masterson, 1972). El miedo al abandono debe diferenciarse de la ansiedad de separación, más común y menos patológica. Aunque los pacientes límite son bastante conscientes de su miedo a ser abandonados, algunos están tan acostumbrados a responder a estos miedos con exoactuaciones que no los reconocen (Gunderson, 2002). Este criterio se reconoce actualmente como síntoma de un vínculo temprano inseguro (Fonagy, 1991; Gunderson, 1996).

2. Relaciones interpersonales intensas e inestables: Este criterio describe las manifestaciones interpersonales de la escisión intrapsíquica. Una característica fundamental de la psicopatología borderline es la incapacidad para considerar a las personas importantes de su entorno sin una idealización, cuando la relación es gratificante o sin desprecio, cuando no lo es. (Gunderson, 2002). Estos pacientes son propensos a los cambio repentino y dramáticos en su visión de lo demás, estos cambios suelen reflejar la desilusión con un cuidador cuyas cualidades de crianza se han idealizado o cuyo rechazo y abandono se espera (APA, 2014).

3. Alteraciones de la identidad: Cambios repentinos y dramáticos en la autoimagen, caracterizados por metas, valores y aspiraciones profesionales cambiantes. Son frecuentes las modificaciones repentinas sobre opiniones, proyectos, identidad sexual, valores y tipo de amigos (APA, 2014). Los valores, hábitos y actitudes de estos pacientes están excesivamente influido por las personas que les rodean hasta el punto de que a veces siente carecer de una identidad propia (Gunderson, 2002).

4. Impulsividad: Los estudios empíricos han puesto de manifiesto que la impulsividad de los pacientes límite es hasta cierto punto distinta de la observada en los pacientes maníacos, hipomaniacos o antisociales debido a su naturaleza autolesiva. Este criterio permite incorporar como síntomas lo que de otra manera se considerarían trastornos distintos (p.ej. bulimia o abuso de sustancias).

Es frecuente que los pacientes límite sustituyan un patrón de impulsividad por otro. (Gunderson, 2002).

5. Conductas suicidas o autolesivas: Los intentos, posturas o amenazas recurrentes de suicidio y las conductas autolesivas son la especialidad conductual de los pacientes límite. Estos actos autodestructivos frecuentemente se precipitan por las amenazas de separación o de rechazo o por las expectativas de que el paciente asuma más responsabilidades. Durante las experiencias disociativas puede aparecer la automutilación y a menudo esta implica un alivio, porque reafirma su capacidad de sentir o de expiar el sentimiento de culpa por ser una persona mala o despreciable (APA, 2014).

6. Inestabilidad afectiva: Esta es debida a la notable reactividad del ánimo de estos pacientes. Su estado de ánimo disfórico habitual se ve interrumpido por periodos de ira, pánico o desesperación y rara vez se alivia con momentos de satisfacción o bienestar. (APA, 2014). Las revisiones de este criterio desde el DSM-III han intentado distinguir los diferentes cambios emocionales de los pacientes límite caracterizándolos como más reactivos y menos perdurables que los observados en los trastornos afectivos.

7. Sensación crónica de vacío: El vacío no debe confundirse con el tedio, más característico de los pacientes narcisistas. La sensación de vacío es visceral; normalmente se siente en el pecho o en el abdomen, y no debe confundirse con el miedo a no existir o la angustia existencial (Gunderson et al., 1996) El vacío es un criterio ejemplar que discrimina el TLP de otros tipos de depresión y que vincula la experiencia subjetiva del paciente límite a presuntas carencias en el desarrollo.

8. Ira: Los pacientes expresan de manera inapropiada y excesiva la ira. Suelen manifestarse muy sarcásticamente con resentimiento duradero y explosiones verbales. A menudo la ira aparece cuando perciben que un cuidador o amante es negligente, distante, indiferente o tiene la intención de abandonarles. Estas expresiones de ira desembocan luego en sentimientos de culpa y vergüenza que contribuyen a reforzar el pensamiento de que son malos.

9. Lapsos en el juicio de realidad: durante los periodos de estrés extremo pueden aparecer ideación paranoide transitoria o, síntomas de corte disociativo

(despersonalización y desrealización) y fenómenos alucinatorios. Los pacientes límite suelen mantener la capacidad para corregir las distorsiones de la realidad con la ayuda del feedback y estas distorsiones no suelen ser de duración o gravedad suficientes para justificar un diagnóstico añadido.

## ESTUDIOS CEREBRALES EN EL TLP

### ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN.

A lo largo del siguiente capítulo, se realizará una revisión de los principales hallazgos obtenidos en los estudios de neuroimagen realizados en el trastorno límite de la personalidad (TLP), incluyendo técnicas novedosas, como la Resonancia Magnética (RMN) con tensor de difusión, la RMN funcional y la RMN con espectroscopia.

#### 1 ESTUDIOS MORFOLOGICOS

##### ***Tomografía Axial Computarizada***

En los primeros estudios morfológicos, realizados mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC), a principios de la década de los noventa, se observó una ligera disminución del tamaño del tercer ventrículo en los TLP. Sin embargo parece que este hallazgo podría explicarse por el predominio de sexo femenino en las muestras, dado que las mujeres tienen un tercer ventrículo de menor tamaño (Lucas et al., 1989).

##### ***Resonancia magnética nuclear***

En los primeros estudios realizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se encontraron disminuciones de volumen de hasta un 6,2% a nivel frontal al comparar pacientes con TLP y controles sanos (Skodol et al., 2002). En esta misma línea, estudios posteriores han ido poniendo de manifiesto la existencia de pérdidas significativas de volumen y disminución de sustancia gris en áreas de los lóbulos frontales, incluyendo córtex orbitofrontal (OFC) y corteza cingulada anterior (CCA) y en áreas de los lóbulos temporales incluyendo la amígdala y el hipocampo. (Tebartz van Elst et al., 2003; Rusch et al., 2003; Zetsche et al., 2007; Van Heeringen et al., 2011).

A nivel de la corteza parietal también se ha observado un mayor volumen del giro postcentral izquierdo, y del precúneo derecho, que aumenta en función del número de síntomas disociativos que se hayan apreciado en la clínica (Irle et al., 2007).

Algunos estudios sugieren la existencia de alteraciones a nivel del cuerpo calloso de los sujetos con TLP, al observarse una mayor delgadez en el istmo, más



objetivable, a mayor número de antecedentes traumáticos en la infancia. (Rüsch et al., 2007).

Zetzsche y su grupo (2007) encuentran que los pacientes con TLP presentan un menor volumen de sustancia gris en el hipocampo que los controles sanos y que esta disminución del volumen parece incrementarse de forma paralela al aumento de las hospitalizaciones presentadas por los pacientes, lo cual se traduce en una mayor gravedad clínica. Además, el comportamiento agresivo estaría más ligado que el comportamiento impulsivo a la disminución del hipocampo, lo cual permitiría discriminar algunos subtipos clínicos del TLP.

Un metaanálisis realizado en 2009 por Nunes y su equipo analiza siete publicaciones referidas a seis estudios en los que participaron un total de 104 pacientes diagnosticados de TLP y 122 controles sanos, objetivándose pérdidas de volumen significativas en amígdala e hipocampo de los pacientes en comparación con el grupo control a nivel de ambos hemisferios.

Un metanálisis posterior (Ruocco et al., 2012) analiza once estudios en los que participaron un total de 205 pacientes encontrando también diferencias de volumen estadísticamente significativas a nivel de amígdala e hipocampo que no pudieron sin embargo correlacionarse con la gravedad de la patología ni con la comorbilidad asociada.

La interpretación de los resultados de este tipo de estudios a veces es complicada por cuestiones metodológicas fundamentalmente por la comorbilidad asociada.

Un estudio (Schmahl et al., 2009) analizó la influencia de la comorbilidad del trastorno de estrés postraumático en los volúmenes del hipocampo y la amígdala de los pacientes con TLP. Se compararon dos grupos de pacientes con TLP (10 con y 15 sin comorbilidad con TEPT) y 25 controles sanos y se obtuvieron imágenes de resonancia magnética con reconstrucción tridimensional del hipocampo y la amígdala. El volumen del hipocampo de los pacientes con trastorno límite y trastorno de estrés postraumático eran más pequeño que el de los de los controles sanos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los pacientes con trastorno límite, pero sin trastorno de estrés postraumático y los controles. La impulsividad se correlacionó positivamente con el volumen del hipocampo en pacientes con TLP. Entre las limitaciones de este estudio cabe

destacar que no permite distinguir los efectos de trastorno de estrés postraumático y trauma, otra limitación fue el tamaño de la muestra, relativamente pequeña. Estos hallazgos resaltan la importancia de la clasificación de los subgrupos de pacientes con TLP, y destacan que la comorbilidad con TEPT puede estar relacionada con alteraciones volumétricas en regiones del cerebro de vital importancia para la comprensión de la etiopatogenia del trastorno límite.

Un metanálisis realizado por el grupo de Rodrigues (2011) analiza siete estudios realizados en un total de 124 pacientes diagnosticados de TLP y reporta disminuciones de volumen de la amígdala y el hipocampo más pronunciadas en los pacientes con TLP y TEPT comórbido que en aquellos diagnosticados únicamente de TLP.

Los estudios en pacientes con trastorno límite, expuestos al trauma pero sin TEPT son escasos. El grupo de Weninger (2009), llevó a cabo un estudio en 24 mujeres expuestas a un trauma con TLP (10 con TEPT y 14 sin TEPT) y 25 controles sanos realizándoles resonancia magnética tridimensional de la amígdala y del hipocampo y una evaluación clínica y neuropsicológica. Se demostró que en comparación con los controles, en los pacientes con TLP y TEPT aparece reducción significativa del tamaño de la amígdala (34%) y del hipocampo (12%) y deterioro significativo de la cognición. Los pacientes con trastorno límite, expuestos al trauma pero sin TEPT también mostraron reducciones significativas del tamaño la amígdala (22%) y del hipocampo (11%), pero la evaluación cognitiva fue normal. El tamaño de la amígdala y del hipocampo no difirió significativamente entre los pacientes con y sin TEPT.

Los resultados demuestran una importante reducción del tamaño de la amígdala en los pacientes con TLP expuestos al trauma (con o sin trastorno de estrés postraumático), muy superior a la reportada para individuos expuestos a trauma sin TLP. Estos datos sugieren que el trastorno límite está asociado con una reducción del tamaño de la amígdala y además, apoya la evidencia cada vez mayor de que la reducción de tamaño de la amígdala y del hipocampo no sólo es debida al trastorno de estrés postraumático, sino también a la exposición al trauma.

Diferentes grupos de investigación, se han preguntado si las reducciones volumétricas a nivel fronto-límbico que se han observado en los adultos con trastorno límite de la personalidad establecido están presentes ya desde los inicios del

trastorno. Un estudio llevado a cabo en una muestra de adolescentes con TLP de reciente diagnóstico y con una exposición mínima al tratamiento, estudió los volúmenes de la corteza orbitofrontal (OFC), la amígdala y del hipocampo de estos pacientes mediante RMN (Channen et al., 2008). Se observó una inversión de la asimetría normal (derecha>izquierda) del volumen de materia gris orbitofrontal en el grupo TLP, lo que refleja pérdida de materia gris en la zona orbitofrontal derecha en el grupo de TLP en comparación con los participantes del grupo control. No se encontraron diferencias significativas en los volúmenes de la amígdala o el hipocampo al comparar el grupo de pacientes TLP con el grupo control. Se identificaron por tanto diferencias volumétricas a nivel de OFC, pero no del hipocampo o la amígdala en las primeras etapas del trastorno, esto sugiere que las reducciones de volumen del hipocampo y la amígdala observadas en muestras de adultos con trastorno límite podrían producirse durante el curso de la enfermedad, aunque son necesarios estudios longitudinales para concretar estos datos.

En esta misma línea, Brunner y su grupo (2010) reportan la existencia de disminuciones del volumen de materia gris en córtex dorsolateral bilateral y en córtex orbitofrontal izquierdo en pacientes adolescentes con TLP de inicio reciente frente a controles sanos, sin embargo señalan que dichas alteraciones no son específicas del TLP ya que aparecen también en controles clínicos, lo que no aparece en ninguno de los tres grupos es la disminución de volumen a nivel amigdalor o hipocampal que si se objetiva en pacientes adultos. Sin embargo., en un estudio posterior realizado por este mismo grupo de trabajo si que se objetivan diferencias significativas en el volumen de hipocampo y amígdala en el grupo de adolescentes con TLP respecto a los controles sanos. (Richter et al., 2014).

El grupo de Whittle (2009) estudió el volumen del córtex cingulado anterior (CCA) en una muestra de adolescentes con TLP de reciente diagnóstico y con una exposición mínima al tratamiento, comparándola con una muestra de controles sanos. Se objetivó una disminución del volumen del CCA izquierdo en pacientes con trastorno límite en comparación con los participantes del grupo control. Esta disminución de volumen se correlacionó con las conductas suicidas y la impulsividad. La asimetría de volumen del CCA también se correlacionó con los síntomas de pánico al abandono. Estos resultados sugieren que las anomalías volumétricas tempranas del CCA en el curso del TLP pueden estar relacionadas con el correlato clínico de la enfermedad.

La existencia de una disfunción de circuitos fronto-límbicos, ha sido implicada en la disregulación emocional y la impulsividad características del trastorno límite de personalidad, sin embargo, no está claro si las personas afectadas presentan cambios morfológicos de la corteza insular. La corteza insular, especialmente su porción más ventral está relacionada con el sistema límbico y constituye una zona de integración de la corteza fronto-límbica que participa en la regulación emocional y control de los impulsos. Un estudio de imagen con RMN examinó el volumen de la corteza insular y su relación con características clínicas en una muestra de adolescentes con TLP de reciente diagnóstico. No se encontraron diferencias significativas en el volumen insular, tampoco hubo asociación entre el volumen de la ínsula y episodios de intento de suicidio, exposición al trauma, o trastornos comórbidos del Eje I, pero sin embargo, los participantes con TLP que habían presentado episodios de violencia durante los últimos seis meses tuvieron un volumen insular bilateral menor en comparación con aquellos sin episodios de este tipo (Takahashi et al., 2009). Por otra parte, el volumen insular anterior derecho en los participantes con TLP se correlacionó negativamente con las puntuaciones en impulsividad. Estos hallazgos preliminares sugieren que el volumen de la corteza insular no difiere significativamente en el TLP temprano, pero que podría haber una relación con el comportamiento violento e impulsivo que se ve a menudo en este trastorno. Se necesitan más estudios para aclarar si la relación potencial entre el volumen de la corteza insular y la impulsividad es específica del TLP.

Teniendo en cuenta los estudios que sugieren una disfunción en la reactividad del eje hipotálamo-hipofisario en el TLP, se ha estudiado el volumen de la glándula pituitaria por la estrecha correlación que guarda con la actividad de este eje. En este sentido, parece existir una relación inversamente proporcional entre el volumen de la pituitaria y el número de comportamientos parasuicidas en adolescentes con trastorno borderline de la personalidad de inicio reciente, observándose que la disminución del volumen de la glándula pituitaria es mayor cuanto mayores son los antecedentes de tentativas suicidas. (Jovev et al., 2008), Por otra parte, algunos autores han descrito una correlación significativa entre el volumen de la amígdala y la presencia de síntomas depresivos medidos con la escala de Hamilton para la Depresión en pacientes con trastorno límite (Zetsche et al., 2006)

### ***Morfometría basada en vóxel (VBM)***

El grupo de Soloff (2008) reporta la existencia de reducciones significativas en la sustancia gris de los sujetos con TLP a nivel de córtex cingulado anterior, amígdala,

hipocampo, giro parahipocampal y uncus. Este mismo grupo obtiene posteriormente reducciones volumétricas a nivel de corteza orbitofrontal (Soloff et al., 2012).

El grupo de Niedtfeld (2013) emplea la VBM para estudiar el volumen de sustancia gris en 60 pacientes con TLP y 60 controles sanos y encuentra volúmenes significativamente menores en amígdala e hipocampo de los pacientes con TLP. Además estos autores encuentran que la severidad de los síntomas predice la pérdida de volumen a nivel de la amígdala independientemente de la comorbilidad con TEPT.

El grupo de Kuhlmann (2013) utiliza también VBM y obtiene resultados similares a los de estudios previos aportando como novedad la existencia de un aumento de la sustancia gris en el hipotálamo que correlaciona directamente con la historia de antecedentes traumáticos.

O'Neill (2013) confirma la pérdida de sustancia gris en el hipocampo de los pacientes con TLP y estudia subdivisiones específicas en el hipocampo de los pacientes con TLP reportando disminuciones bilaterales a nivel de la cola y disminuciones de cabeza y cuerpo a nivel de hipocampo izquierdo.

Rossi y su grupo (2011) estudiaron la morfología del hipocampo en tres grupos experimentales, uno de pacientes con TLP, otro de pacientes diagnosticados de Trastorno Bipolar (TBP) y otro de controles sanos, encontrando hipocampos de menor volumen tanto en el grupo de pacientes con TLP como en el de sujetos con TBP.

Además de disminuciones de volumen a nivel de sistema límbico, diferentes estudios han podido demostrar anomalías estructurales a nivel parieto-temporal en los pacientes con TLP (Soloff et al., 2008). También se han objetivado disminuciones volumétricas a nivel del córtex orbitofrontal (Soloff et al., 2012). En concreto un estudio realizado por Sala y su grupo (2010) encuentra disminución del volumen de sustancia gris a nivel de córtex prefrontal dorsolateral (DLPFC).

Otros estudios con VBM, reportan disminuciones volumétricas en la corteza cingulada anterior, zona que parece jugar un papel fundamental en el procesamiento emocional, el control inhibitorio y el procesamiento del dolor (Goodman et al., 2011).

Un estudio encuentra correlación entre la gravedad de los síntomas del TLP y la pérdida de volumen de materia gris en a nivel de CCA dorsal (Nedtfeld et al., 2013)

### ***Resonancia Magnética con tensor de difusión***

Los estudios realizados en TLP mediante ésta técnica apoyan la hipótesis de que los pacientes con trastorno límite de la personalidad presentan un mayor compromiso en la sustancia blanca frontal, y sería precisamente la afectación de los circuitos frontales inferiores la que determinaría el comportamiento impulsivo-agresivo. Además esta afectación de la microestructura de la sustancia blanca prefrontal en los pacientes con TLP podría condicionar una incapacidad para valorar el deseo de gratificación inmediata, frente al reconocimiento de las consecuencias a largo plazo. (Grant et al., 2007).

Existen varios estudios que indican la importancia de la corteza orbitofrontal en el control inhibitorio de la amígdala. Aunque los estudios más recientes apuntan a la importancia de la serotonina en la conectividad entre la amígdala y la corteza orbitofrontal, implicando a un alelo corto del gen transportador de la serotonina. Por este motivo, comportamientos desinhibidos o socialmente inapropiados, así como una mayor inestabilidad emocional, podrían explicarse por lesiones de la corteza orbitofrontal. Además, los circuitos de la sustancia blanca, unen la corteza orbitofrontal a otras áreas frontales, como cíngulo anterior, ganglios basales y amígdala, y la disfunción de estos circuitos neuronales se asocia con disregulación emocional e impulsividad (Rusch et al., 2007).

En un estudio realizado en mujeres con TLP que presentaban comorbilidad con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), se apreció una asociación entre los valores de difusividad media en la sustancia blanca frontal inferior y algunos síntomas clave del trastorno límite de la personalidad como la disregulación emocional, la agresividad, la hostilidad y la presencia de síntomas disociativos. (Rusch et al., 2007). Estos hallazgos confirmarían la relación entre la microestructura de la sustancia blanca frontal inferior y la sintomatología límite en mujeres con trastorno borderline de la personalidad.

Entre los diferentes síntomas, los disociativos eran los que presentaban una asociación significativa, probablemente porque en ellos estarían implicadas redes más extensas, incluyendo áreas temporales, parietales y occipitales. No se detectó una correlación entre estas variables y los valores de la fracción de

anisotropía (FA), ni con los resultados de los tests neuropsicológicos (Attention Network Test y Degraded-Stimulus Continuous Performance Test), así como tampoco con los valores de la difusividad media. En las comparaciones de subgrupos se observó una disminución significativa de la FA en la sustancia blanca frontal inferior izquierda de las pacientes con antecedentes de episodios de depresión mayor frente a las que no tenían estos antecedentes, y un aumento de la difusividad media en el lado izquierdo en las pacientes con un trastorno de la conducta alimentaria concurrente en relación a las que no lo tenían.

Este mismo grupo publica en 2010 un estudio utilizando RM con tensor de difusión en el que objetivan la existencia de una disminución de la conectividad estructural interhemisférica a nivel de CCA en el grupo de pacientes límite en comparación con un grupo control (Rush et al., 2010).

En esta misma línea, Carrasco y su grupo reportan la existencia de daño significativo a nivel de sustancia blanca de cuerpo calloso y pérdida de materia blanca a nivel prefrontal bilateral (Tajima, 2010; Carrasco et al., 2012).

Dos estudios recientes con tensor de difusión reportan anomalías en la sustancia blanca de pacientes adolescentes con TLP de reciente diagnóstico. En el estudio realizado por el grupo de New (2013), se objetivó la existencia de una menor fracción de anisotropía en los fascículos longitudinal inferior, occipitofrontal y uncinado en adolescentes con TLP en comparación con los controles sanos. Por su parte Maier-Hein y cols. (2014) ponen de manifiesto la existencia de una menor fracción de anisotropía a nivel de fórnix y de alteraciones en la interacción tálamo-hipocampo en adolescentes con TLP.

Un estudio llevado a cabo por Salvador (2014) utilizando un abordaje multimodal en el que se miden tanto funcionalidad en estado de reposo como FA reporta la existencia de alteraciones funcionales y estructurales que afectarían tanto a estructuras temporolímbicas como frontomediales así como a la conectividad entre ellas.

## 2 TÉCNICAS FUNCIONALES

Las técnicas de imagen funcional cerebral, permiten localizar las áreas del cerebro que se activan como respuesta a algún estímulo o situación cognitiva.



***Tomografía por Emisión de Positrones***

Los estudios realizados utilizando Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), han demostrado la existencia de alteraciones a nivel frontal y límbico en el TLP.

Ya los primeros estudios realizados sugerían la existencia de una hipofunción a nivel prefrontal en los pacientes con TLP.

Así, un estudio realizado por el grupo de De La Fuente (1998) utilizando FDG-PET, demostró la existencia de una reducción del metabolismo de la glucosa en región prefrontal y cíngulo anterior bilateral en pacientes con TLP.

Varios estudios posteriores ponen de manifiesto que los pacientes con TLP, especialmente aquellos con un perfil más impulsivo-agresivo mostraban hipoactividad en respuesta a estímulos serotoninérgicos a nivel de cíngulo anterior y córtex prefrontal en comparación con controles sanos (Soloff et al., 2000; Juengling et al., 2003).

De especial interés es el trabajo realizado por New y su grupo en 2007, en el que estudian por primera vez la relación entre región prefrontal y amígdala en el TLP. Encuentran que en los controles se observa, tanto en reposo como tras estimulación con el agente serotoninérgico, la meta-cloropiperazina (m-CPP) una estrecha correlación entre activación prefrontal (en concreto orbitofrontal) y amígdala ventral derecha y plantean que este estrecho acoplamiento podría ser la base neural de la modulación de la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos. Sin embargo en los pacientes con TLP no se observa una correlación significativa entre amígdala y región orbitofrontal lo que sugeriría la existencia de una desconexión entre OFC y amígdala que podría explicar las dificultades para la modulación de la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos en los pacientes con TLP.

Un estudio posterior de este mismo grupo, utiliza un paradigma de agresividad inducida en laboratorio (PSAP) durante la realización de FDG-PET en un grupo de pacientes con TLP y Trastorno Explosivo-Intermitente (TEI) y un grupo de controles sanos. Los pacientes con TLP-TEI se mostraron significativamente más agresivos que los controles sanos durante la realización de la tarea. En los pacientes se observó un metabolismo de la glucosa aumentado tanto a nivel de córtex orbitofrontal como a nivel de la amígdala mientras que en los controles



había una disminución del metabolismo de la glucosa en estas áreas. Sin embargo los controles mostraban mayor actividad en regiones dorsales del córtex prefrontal áreas implicadas en el control cognitivo de la agresividad y de las emociones en general (New et al., 2009).

Otro estudio evalúa el metabolismo regional cerebral en controles sanos y en pacientes con TLP, observando que los pacientes con TLP muestran un marcado hipometabolismo a nivel de lóbulo frontal e hipermetabolismo en córtex motor (lóbulo paracentral y córtex post-central), cíngulo medial y anterior, lóbulo occipital, polo temporal, giro parietal superior izquierdo y giro frontal superior derecho (Salavert et al., 2011).

Otro estudio llevado a cabo por el grupo de Charles Schulz (2013) estudia las correlaciones entre las puntuaciones de escalas clínicas y el metabolismo cerebral medido mediante FDG-PET. Utilizando en concreto el Cuestionario de Hostilidad de Buss- Durke (BDHI) y la Zanarini Rating- Scale para TLP que cuantifica la gravedad del trastorno observan que existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre metabolismo cerebral a nivel frontal y puntuaciones en el BDHI lo que coincide con la correlación entre agresividad e hipoactividad a nivel frontal observada en estudios previos. Las correlaciones entre metabolismo cerebral y puntuaciones en la Zanarini Rating Scale fueron menos significativas.

Un estudio reciente analiza la relación entre la función del receptor 2A de la serotonina, el género y los rasgos de personalidad en el TLP utilizando PET con altanserina como ligando y reporta que las diferencias regionales específicas en la unión al receptor de serotonina relacionadas con el diagnóstico y el género son predictores de la expresión de agresividad e impulsividad (Soloff et al., 2014)

### ***Resonancia Magnética Nuclear Funcional***

La resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) tiene la gran ventaja de que proporciona una buena resolución espacial (milimétrica) y una buena resolución temporal (por debajo del segundo).

El primer paso para la realización de un estudio con RMNf es el diseño experimental, en el que el sujeto se somete alternativamente a dos o más situaciones. Lo más frecuente es que estas situaciones correspondan al reposo

y a la ejecución de una tarea, aunque se pueden encontrar diseños mucho más complejos. Algunos de los paradigmas utilizados en los estudios realizados con RMNf consisten en mostrar imágenes como rostros o imágenes con distinta carga emocional (agradables, desagradables y neutras).

Los estudios de reconocimiento facial emocional (RFE) son los más habitualmente empleados para el estudio de las emociones, tanto en sujetos sanos como en pacientes. En general, consisten en una serie de caras con diferentes expresiones emocionales, habitualmente las universales de Ekman, en las que el sujeto de estudio debe etiquetar la expresión de la cara (alegre, triste, etc.) o identificarla y unir dos caras con la misma expresión. Existen varias tareas de RFE estandarizadas y juegos de fotografías de caras a disposición de los investigadores.

En estudios con RMNf utilizando como paradigma caras con expresiones faciales neutras y de emociones se observó una mayor actividad en la amígdala izquierda en los pacientes TLP con respecto al grupo control en respuesta a caras con expresión emocional, independientemente de su valencia específica. (Donegan et al., 2003).

Las imágenes emocionalmente aversivas se han relacionado, con una mayor actividad en la amígdala y en la corteza medial e íferolateral prefrontal en relación a las diapositivas neutras, en pacientes con TLP en comparación con controles (Herpertz et al., 2001).

En otro estudio, realizado con RMNf aplicando como paradigma imágenes estimulantes y neutras, se observó una mayor respuesta en ínsula y en corteza orbitofrontal bilateral, cíngulo anterior izquierdo, corteza prefrontal medial y área parietal y parahipocampal. Este mismo patrón de activación también se observó para estímulos neutros, lo que se podría interpretar como una dificultad para distinguir entre estímulos emocionales y neutros (Schnell et al., 2007).

En esta misma línea, 10 pacientes con TLP y 10 controles sanos fueron sometidos a una tarea de discriminación emocional en la que los sujetos tenían que diferenciar una cara con carga emocional de una cara neutra, mientras se obtenían datos mediante RMNf. Los pacientes con TLP cometieron más errores cuando se trataba de discriminar caras con carga emocional negativa. Esta tarea de discriminación

emocional activa áreas del cerebro que intervienen en el proceso de reconocimiento facial emocional (circunvolución fusiforme, ínsula y amígdala), independientemente de la condición psiquiátrica. Además, en el grupo de pacientes se observó una mayor activación que en los controles en áreas corticales temporales, mediales e inferiores, todas ellas, áreas cerebrales que participan en el procesamiento de rasgos faciales que llevan implícito un valor emocional. Además, en este estudio se observó que la actividad en estas áreas correlacionaba con la puntuación de la impulsividad en el cuestionario de Zuckerman (Guitart-Masip et al., 2009).

El grupo de Koenigsberg llevó a cabo en 2009 un trabajo en el que utilizando imágenes del IAPS se puso de manifiesto que durante la visualización de las imágenes negativas en comparación con el resto de imágenes, los pacientes con TLP mostraron mayores diferencias en la activación que los controles, en la amígdala, el giro fusiforme, áreas visuales primarias, circunvolución temporal superior y área premotora, mientras que los controles mostraron mayores diferencias de activación que los pacientes en la ínsula, la circunvolución temporal medial y la corteza prefrontal dorsolateral.

Durante la visualización de imágenes positivas, los pacientes límite mostraron mayores diferencias de activación en la giro temporal superior, corteza premotora y la corteza prefrontal ventrolateral. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con TLP muestran una mayor actividad de la amígdala y una intensificación de la actividad de las regiones de procesamiento visual en comparación con los sujetos control, en el procesamiento de imágenes emocionales negativas respecto el resto. Según lo sugerido por estos datos, los pacientes con trastorno límite activarían durante el procesamiento de las emociones circuitos neuronales filogenéticamente mas antiguos y más reflexivos que los activados por los sujetos control.

Otro de los paradigmas utilizados en este tipo de estudios, es la determinación del umbral doloroso mediante la provocación con calor. Estos estudios se basan en la observación de que los pacientes con TLP parecen tener una sensibilidad disminuida para el umbral doloroso, hecho que también se ha observado en los pacientes con trastorno de estrés postraumático (Geuze et al., 2007).

En uno de estos estudios, se observó que la provocación de calor producía una mayor respuesta en corteza prefrontal dorsolateral y menor activación en corteza parietal posterior así como desactivación en la zona del giro cingulado anterior

y amígdala en los pacientes con TLP en comparación con el grupo control. Para estímulos de temperatura iguales, se observó que los pacientes con TLP tenían menor actividad y mayor umbral doloroso que los controles (Schmahl et al., 2007). Un estudio similar con el objetivo de aclarar si los mecanismos centrales antinociceptivos diferencian pacientes con TLP con y sin Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) comórbido, no obtuvo diferencias en la sensibilidad al dolor entre ambos grupos de pacientes, sin embargo, la reducción de la activación en la amígdala, que podría estar relacionada con el funcionamiento adecuado de los mecanismos antinociceptivos en ambos trastornos, fue más pronunciada en pacientes con trastorno límite con TEPT comórbido, en comparación con aquellos sin TEPT. Esta hipoactivación de la amígdala era independiente de la severidad de los síntomas límite. La hipoactivación de la amígdala parece diferenciar a los pacientes que cumplen criterios para ambos trastornos (TLP y TEPT) de los pacientes TLP sin TEPT. Sobre la base de estos resultados se podría especular que la sensibilidad reducida al dolor o al menos al componente emocional del mismo, se asocia con la desactivación de la amígdala en pacientes con ambos trastornos, mientras que personas con TLP sin TEPT deben usar mecanismos antinociceptivos diferentes (Kraus et al., 2009).

Un estudio, comparó la actividad cerebral de sujetos diagnosticados de TLP y de sujetos con TLP y comorbilidad con trastorno de estrés postraumático (TEPT), observando que al recordar episodios negativos todos los pacientes con TLP tenían una mayor activación cerebral en áreas de la corteza orbitofrontal (en ambos hemisferios), lóbulo temporal anterior y occipital. El grupo de TLP con TEPT tenían una mayor actividad en el lóbulo temporal anterior derecho, en áreas mesotemporales, amígdala, giro cingulado posterior, área occipital y cerebelo, mientras que en el grupo de TLP sin TEPT predominaba la actividad en la corteza orbitofrontal bilateral y el área de Broca (Driessen et al, 2004).

El comportamiento autolesivo, es uno de los síntomas más característicos del TLP y está relacionado con la impulsividad y la disregulación emocional. En un estudio realizado en pacientes con TLP y controles sanos, sometidos a resonancia magnética funcional mientras escuchaban una secuencia de comandos estándar que describía un comportamiento autolesivo, se observó que mientras imaginaban las reacciones a una situación desencadenante de autolesión, los pacientes con TLP mostraban una activación significativamente menor en la corteza orbitofrontal en comparación con los controles. Además, sólo

los pacientes con TLP mostraban una mayor actividad en la corteza prefrontal dorsolateral en ese momento concreto, y una disminución de la activación en corteza cingulada medial mientras se imagina la conducta autolesiva en sí. Este patrón de activación sugiere la existencia de una asociación con la disminución de la regulación de las emociones, el control de los impulsos, la selección de la respuesta y la reevaluación durante la evocación del comportamiento autolesivo (Kraus et al., 2009).

Cullen y su grupo (2011), estudian la conectividad funcional de la amígdala ante estímulos neutros, caras de miedo descubiertas y caras de miedo enmascaradas comparando un grupo de 12 mujeres con TLP y 12 controles sanos. Observando que las pacientes con TLP presentan menor conectividad entre amígdala bilateral y córtex cingulado medial ante estímulos neutro, mayor conectividad entre amígdala bilateral y córtex cingulado anterior ante caras de miedo descubiertas y mayor conectividad entre amígdala derecha, tálamo bilateral y núcleo caudado derecho ante caras atemorizantes enmascaradas. Los resultados cuando se utilizan estímulos neutro coinciden con los resultados de estudios previos que sugieren la existencia de una conectividad fronto-límbica disminuida en los pacientes con TLP, sin embargo los resultados frente a estímulos atemorizantes son novedosos y sugieren la existencia de conexiones entre la amígdala y áreas frontales para el procesamiento lento del miedo versus conexiones entre amígdala y tálamo para el procesamiento automático del miedo.

Este mismo grupo realiza posteriormente otro estudio en el que evalúa la actividad cerebral durante la presentación de caras con expresiones emocionales tanto descubiertas (procesamiento lento) como cubiertas (procesamiento rápido o automático) en 12 pacientes con TLP y 12 controles sanos y reportan que en respuesta a expresiones descubiertas de miedo los pacientes con TLP presentan una mayor activación tanto a nivel de amígdala izquierda como a nivel de distintas regiones corticales. No existían diferencias significativas en respuesta a caras descubiertas de felicidad. En respuesta a caras cubiertas tanto de miedo como de felicidad los pacientes mostraban una mayor activación en varias regiones a nivel frontal, temporal, cerebelo y tálamo (Cullen et al., 2015).

Otro estudio llevado a cabo por el grupo de Kamphausen (2013) utiliza también imágenes atemorizantes como estímulo y obtiene resultados semejantes que

sugieren la existencia en los pacientes con TLP aumento de la conectividad entre amígdala y córtex prefrontal pero disminución de la misma entre córtex cingulado anterior dorsal y córtex cingulado anterior subgenual.

Otro trabajo estudia la conectividad en estado basal de tres regiones fronto-límbicas de especial importancia en la sintomatología del TLP, la amígdala, corteza cingulada anterior (CCA) ventral y dorsal. Se observa una tendencia a la hiperactivación basal entre la amígdala y córtex orbitofrontal, putamen e ínsula y una tendencia a la disminución de la actividad basal entre CCA dorsal y córtex cingulado posterior (Krause-Utz et al., 2014).

Koenigsberg sugiere la existencia de un fallo en el mecanismo de habituación emocional en los pacientes con TLP que contribuiría a la inestabilidad emocional de estos pacientes, al observar en un nuevo estudio con RMNf que utiliza imágenes novedosas y repetidas que en los pacientes con TLP no se produce la habituación a estímulos negativos que si aparece en los controles sanos (Koenigsberg et al., 2014).

Scherpiet y su grupo (2014) sugieren que la disregulación en el TLP ocurriría no sólo durante la percepción de estímulos emocionales sino también durante la anticipación de los mismos aún en ausencia de estímulo. Para tratar de demostrar su hipótesis estudian la actividad cerebral durante la anticipación de estímulos emocionales en 18 pacientes con TLP y 18 controles sanos observando la presencia de alteraciones que sugieren que existiría un reclutamiento deficiente en áreas cerebrales relacionadas con el control emocional incluso durante la fase de anticipación.

Otro estudio evalúa el efecto de la invasión del espacio personal, en cuya representación mental intervienen la amígdala y el córtex parietal, en los pacientes con TLP en contextos afectivos. Para ello utilizan imágenes de expresiones de disgusto, enfado y neutras que se presentan a los pacientes y al grupo control en tamaño normal y posteriormente aumentando el zoom para simular la invasión del espacio personal condición que generalmente produce una activación de la amígdala y el córtex somatosensorial. Los resultados muestran que esta activación es mayor en ambas regiones en los pacientes con TLP en comparación con los sujetos sanos pero únicamente cuando el estímulo es una expresión de disgusto. Estos datos sugieren la existencia de un procesamiento anormal del espacio personal especialmente en aquellas situaciones sociales que implique disgusto (Shienle et al., 2015).

### ***Espectroscopía***

Finalmente, otra de las técnicas novedosas es la Resonancia Magnética con Espectroscopía, que permite la exploración, in vivo y de forma no invasiva, de la composición molecular de un tejido. Aunque esta técnica se puede realizar con diferentes núcleos, la espectroscopia del núcleo de hidrógeno es, con diferencia, la más extendida en la práctica clínica.

En un estudio realizado con esta técnica se analizó la relación entre la pérdida de volumen amigdalar y la alteración neuroquímica de la amígdala, observándose un aumento significativo de la concentración de creatinina y fosfocreatinina en la región amigdalar izquierda. Además, se evidenció una fuerte correlación positiva entre la concentración de creatinina en la amígdala izquierda y las puntuaciones de ansiedad (Van Elst et al., 2007).

Tanto la creatinina como la fosfocreatina juegan un papel importante en el metabolismo energético, de importancia esencial para el cerebro, de manera que los hallazgos con RMN espectroscópica sugerirían, de forma preliminar, la existencia de una alteración en el metabolismo energético local en los pacientes con TLP.

Estudios similares han observado la existencia un hipometabolismo frontal (sobre todo en áreas corticales prefrontales), observando una disminución significativa del 19% en la concentración absoluta de N-acetil aspartato en la corteza pre-frontal dorsolateral en los pacientes con TLP comparando con los controles (Van Elst et al, 2001). Además se apreciaron disminuciones no significativas de la concentración de creatina en la corteza frontal (del 15%) y estriatal (del 16%). El N -acetil- aspartato (NAA), es una molécula presente en neuronas sanas, y su disminución es signo de daño axonal y de muerte neuronal. Se podría sugerir que la disminución del NAA en la corteza prefrontal, se relacionaría con la impulsividad, la inestabilidad emocional y el comportamiento agresivo característicos de los pacientes con TLP.

Otro estudio reciente ha demostrado una disminución significativa de creatinina y N-acetil-aspartato en la amígdala de los pacientes con TLP. Además, en este estudio los pacientes límite con comorbilidad con Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) mostraron menores niveles de creatinina total en comparación con los pacientes límite sin TEPT y los controles sanos. No se objetivó correlación entre las concentraciones neuroquímicas y los parámetros psicométricos (Hoerst et al., 2010).



Un estudio llevado a cabo por el grupo de Rusch (2010) compara las concentraciones de NAA, creatinina, glutamato y glutamina en córtex cingulado anterior izquierdo y cerebelo izquierdo en un grupo de mujeres sanas y un grupo de mujeres diagnosticadas de TLP Y TDAH comórbido. Se observan que en el córtex cingulado anterior las concentraciones de NAA y glutamato son significativamente más altas en el grupo de pacientes que en el grupo control. Se observa además una tendencia a concentraciones más bajas de creatinina en las mujeres con TLP y TDAH que en las mujeres sanas.

Un estudio reciente determina las concentraciones de NAA, colina (CHO) y creatinina (CRE) en el hipocampo de 17 pacientes con TLP y 17 controles sanos, obteniendo que los ratio NAA/CRE y NAA/CHO eran significativamente menores en el hipocampo del grupo de pacientes con TLP( Atmaca et al., 2015).

Otro estudio llevado a cabo por el grupo de Ende (2015) estudia las concentraciones de GABA y glutamato en córtex cingulado anterior y su relación con la impulsividad y la agresividad en un grupo de mujeres diagnosticadas de TLP, un grupo de mujeres diagnosticadas de TDAH y un grupo de mujeres sanas. Se obtuvieron concentraciones de GABA significativamente menores en córtex cingulado anterior de las pacientes con TDAH en comparación con el grupo control, además se observó la existencia de una correlación positiva entre la impulsividad y los niveles de glutamato, una correlación negativa entre la impulsividad y los niveles de GABA y una correlación negativa entre la agresividad y los niveles de GABA.

## **ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS.**

Síntomas como la impulsividad, los episodios psicóticos transitorios y las experiencias de despersonalización y desrealización son comunes en el TLP y en la epilepsia del lóbulo temporal.

### **1 ESTUDIOS CON ELECTROENCEFALOGRAFÍA SIMPLE**

Los estudios con EEG se han llevado a cabo partiendo de la hipótesis de que la existencia de una actividad eléctrica anormal a nivel neuronal, y/ o de una disfunción cerebral focal, especialmente a nivel temporal, juega un papel fundamental en la impulsividad y en la inestabilidad afectiva propios del TLP.



Algunos estudios como el realizado por el grupo de Andrulonis en 1982 ya relacionaban el TLP con la existencia de crisis parciales complejas. Este grupo, encontró que un 27% de los adolescentes diagnosticados de TLP presentaban evidencia de disfunción cerebral o alteraciones epilépticas concomitantes. Además, se detectaron antecedentes de TCE, encefalitis o historia antigua de crisis epilépticas en el 11% de los pacientes (Andrulonis et al., 1982).

Snyder y Pitts (1984) también reportan la presencia de anomalías significativas en el EEG de los pacientes con TLP al encontrar que estos pacientes presentaban una tasa significativamente mayor de alteraciones en el EEG al compararlos con un grupo de pacientes diagnosticados de distimia. Estas alteraciones, fundamentalmente enlentecimiento, eran más frecuentes a nivel bilateral y con una distribución frontal, temporal o frontotemporal. Además se objetivó que dichas anomalías eran más severas en los pacientes de mayor edad.

Del mismo modo, en un estudio posterior (Cowdry et al., 1988) se examinaron síntomas y alteraciones en el EEG de 39 pacientes diagnosticados de TLP, se observó que estos pacientes, presentaban una frecuencia mucho mayor de síntomas característicos de las crisis parciales complejas que un grupo control de pacientes con depresión unipolar. Además los pacientes con TLP mostraban una frecuencia mucho mayor de actividad paroxística en el EEG en concreto ondas afiladas posteriores.

En un estudio llevado a cabo en un grupo de 16 adolescentes con TLP, el 6,3% presentó descargas punta-onda bilaterales, mientras que ninguno de los pacientes del grupo control (formado por otros trastornos de la personalidad) presentaba este tipo de descargas. En general se detectó una mayor frecuencia de anomalías severas en el EEG de los pacientes con TLP al compararlos con otros trastornos de personalidad. Además, anomalías leves, que no son sugestivas de epilepsia pero que podrían contribuir al comportamiento episódico, fueron encontradas en el 25% de los pacientes TLP, el 30% en los pacientes con otros trastornos de personalidad y en un 18% en los pacientes con distimia (Archer et al., 1988).

Existen evidencias de que las alteraciones en el EEG se relacionan con diferentes síntomas del TLP, así el grupo de Ogiso (1993) demostró que la presencia de puntas positivas se correlaciona con la impulsividad, y la presencia de descargas

fantasma punta-onda se correlaciona con puntuaciones altas en la disfunción de las relaciones interpersonales. Sin embargo, enfatizan que no existe un único patrón que caracterice a toda la muestra y que en algunos pacientes TLP el EEG era absolutamente normal. Del mismo modo, Drake reportó que los pacientes TLP con crisis psicógenas tenían EEG normales (Drake et al., 1992).

Un nuevo estudio detectó una incidencia del 40%, de enlentecimiento difuso en el EEG, en un grupo de pacientes con TLP no medicados. Ninguno de estos pacientes había recibido medicación neuroléptica en los dos meses previos al estudio y el resto de medicaciones fueron retiradas al menos diez días antes. Se descartaba la presencia de comorbilidad en el eje I, incluyendo el abuso de sustancias. Del mismo modo la existencia de antecedentes de patología neurológica incluyendo crisis epilépticas era considerada un criterio de exclusión. La carbamazepina no influyó en el EEG de los pacientes de esta muestra (De la Fuente et al., 1998).

Tanahashi compara los hallazgos en el EEG en una muestra de pacientes con TLP y una muestra de pacientes con esquizofrenia. Encuentra una incidencia significativamente mayor de enlentecimiento de la actividad basal en el grupo TLP (84.4% de los pacientes límite vs. 32% de los pacientes con esquizofrenia). Además describió complejos punta onda (6/segundo) en el 31% de los pacientes TLP, en comparación con el 4% de los pacientes con esquizofrenia (Tanahashi et al, 1988).

Un estudio realizado por el grupo de Beeney (2014) compara la actividad alfa en el EEG en un grupo de pacientes con TLP, un grupo de pacientes con Trastorno depresivo Mayor y un grupo control, en estado basal y tras una tarea de rechazo, observando que tras la tarea el grupo de pacientes con TLP muestra mayor activación cortical izquierda lo que se relaciona con conductas de aproximación, los pacientes con Trastorno depresivo presentaban mayor activación cortical derecha lo que se relaciona con conductas de retirada mientras que en el grupo control la activación era más equilibrada. Se demuestra así que aunque el TLP y el Trastorno Depresivo Mayor son con frecuencia comórbidos y son fenomenológicamente similares en algunos aspectos tienen respuestas muy diferentes cuando se sienten rechazados.

En conclusión, la literatura sugiere que en el EEG de los pacientes con TLP aparecen dos tipos básicos de anormalidades. La primera es la presencia de descargas epileptiformes, este tipo de anomalía parece indicar menor umbral

para la aparición de descargas o mayor excitabilidad neuronal y podría ser un factor predictivo de la respuesta al tratamiento anticonvulsivante. El segundo tipo de alteración es la presencia de enlentecimiento difuso del EEG, esta anomalía en sujetos no medicados, podría ser indicativa de una disfunción metabólica o degenerativa a nivel cerebral. La presencia de esta anomalía podría indicar la conveniencia de descartar causas de encefalopatía. Un enlentecimiento difuso del EEG estático (no progresivo) y no metabólico podría indicar que el sujeto, pertenece a un grupo más difícil de pacientes, que parecen responder peor a la farmacoterapia.

Diferentes estudios con EEG han destacado el hecho de que el correlato clínico de las anomalías del EEG en los pacientes con TLP, es diferente a las correlaciones más simples que pueden verse en los pacientes con epilepsia, y por tanto es necesario, un análisis de los diferentes grupos de síntomas para examinar dicho correlato.

## 2 POTENCIALES EVOCADOS

La presencia de alteraciones en los potenciales evocados se ha descrito más comúnmente en trastornos psicóticos, incluyendo aquellos del espectro esquizofrénico, por ejemplo en el trastorno esquizotípico de la personalidad, y menos frecuentemente, en trastornos del estado de ánimo o trastornos del espectro ansioso. Las principales anomalías descritas en los trastornos psicóticos son una menor amplitud y una latencia prolongada del componente P300 de los potenciales evocados.

Los primeros estudios de este tipo realizados en el TLP se orientaron al estudio de la posible relación entre este trastorno y la esquizofrenia, así como otros trastornos del espectro esquizofrénico. La presencia en los pacientes con TLP de anomalías semejantes a las descritas en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, podría predecir una respuesta favorable a fármacos antipsicóticos.

Las primeras alteraciones en los potenciales evocados en pacientes con TLP fueron expuestas por el grupo de Blackwood en 1986, que describió como la onda p300 (una onda positiva con pico alrededor de los 300 msg que aparece

cuando el sujeto en estado de atención, discrimina un estímulo relevante de otro) presentaba menor amplitud y una latencia retrasada en los pacientes TLP, en comparación con controles sanos y con pacientes que padecían otros trastornos de la personalidad.

Kutcher y sus colaboradores (1989) realizaron un estudio en el que evaluaban la onda P300 en diferentes grupos de estudio (sujetos con TLP, sujetos con otros trastornos de la personalidad, pacientes esquizofrénicos, pacientes con trastornos depresivos y voluntarios sanos), y observaron que los pacientes con TLP se diferenciaban de los pacientes con otros trastornos de personalidad en que tenían una mayor latencia y una menor amplitud de la onda p300, estos cambios distinguían los grupos de pacientes con TLP y esquizofrénicos de los grupos con trastorno depresivo mayor, otros TP y controles sanos.

Posteriormente demostraron que la presencia de una menor amplitud o una latencia prolongada de la p300 es común, no solo en el TLP y en pacientes con esquizofrenia sino también en el trastorno esquizotípico de la personalidad.

Poco después, un nuevo estudio aporta evidencias de que las alteraciones en los potenciales evocados en los TLP podrían ser mayores de las que había apuntado Kutcher, al encontrar latencias aumentadas y amplitudes disminuidas en estudios con potenciales de larga y mediana latencia, datos muy similares a los obtenidos en pacientes esquizofrénicos (Drake et al., 1991).

Lincoln, investigando potenciales evocados en adolescentes con TLP, detecta anomalías semejantes a las que se habían observado en adultos, particularmente en la modalidad auditiva (Lincoln et al., 1998).

Los potenciales evocados relacionados con eventos cognoscitivos (ERPs), son potenciales de latencia media o larga que surgen como respuesta a un estímulo auditivo, visual, motor o de tarea específica.

El grupo de Houston (2004) estudió la onda P 300 en relación con las características del TLP en adolescentes con historia familiar de dependencia a alcohol u otras drogas. De este modo, 175 adolescentes de entre 14 y 20 años fueron asignados a grupos según la presencia o no de criterios de TLP, historia familiar de abuso de sustancias y género. Se registraban los ERPs mientras cada

sujeto, realizaba el “Stroop color-word compatibility Test”. Se objetivó, una reducción significativa de la amplitud de la P300 en el grupo TLP, sin embargo, no se objetivaron, efectos significativos de la historia familiar de abuso de sustancias o del género sobre la amplitud de la P300. Estos resultados apoyan la existencia de anomalías neurofisiológicas asociadas al TLP, alteraciones que parecen ser independientes de la historia familiar de abuso de sustancias o del género.

El mismo grupo de trabajo, llevó a cabo, un año después, un estudio en el que se pretendía examinar las características de la maduración cerebral en mujeres adolescentes con TLP utilizando ERPs, para ello se estudió una muestra de 123 mujeres adolescentes, con edades comprendidas entre los 14 y los 19 años, en las que la onda P300 era medida mientras realizaban una tarea visual compleja “Oddball”. Se observó que en las adolescentes sin síntomas de TLP, la edad se asociaba con la reducción normal en la amplitud de la P300 mientras que en aquellas con síntomas de TLP no había cambios relacionados con la edad. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de alteraciones en la maduración cerebral a edades tempranas en adolescentes con TLP (Houston et al., 2005).

Reeves y su equipo (2003) midieron potenciales evocados auditivos y visuales en una muestra de pacientes con TLP o con Trastorno Antisocial de la Personalidad (TAP) hospitalizados por comportamiento agresivo, antes de iniciar tratamiento con ácido valproico. Ocho pacientes disociales y once pacientes con trastorno límite mostraron mejoría respecto a la agresividad, mientras que en siete pacientes con trastorno disocial y diez pacientes con trastorno límite la agresividad no mejoró. Las diferencias en la latencia y la amplitud de la P300 no fueron significativas para cada uno de los diagnósticos, ni para la combinación de ambos. Estos hallazgos sugieren que los potenciales evocados, auditivos o visuales, no parecen ser útiles para predecir la respuesta del comportamiento agresivo al tratamiento con ácido valproico en pacientes con TLP ni en pacientes con TAP.

Las técnicas de medición electrofisiológica han experimentado un importante avance en los últimos años, lo que ha permitido establecer una relación entre dos componentes específicos del potencial evocado cerebral y determinados procesos de control y monitorización descritos en modelos teóricos sobre funcionamiento ejecutivo. Por un lado, los aspectos anterior (P3a; latencia 300-350 ms.) y posterior (P3b; latencia 450-600 ms.) del componente “P3 a la novedad”

(del inglés “novelty P3”), han sido vinculados con un sistema genérico de cambio atencional ante las demandas novedosas del entorno y de la tarea gracias al empleo de los paradigmas experimentales de cambio de set atencional. P3a depende fundamentalmente de la conectividad neuronal a nivel prefrontal mientras que P3b depende de circuitos parietales.

Por otro lado, el potencial evocado denominado “negatividad relacionada con los errores” (“error related negativity” o ERN), se ha mostrado sensible a los procesos implicados en la monitorización de la conducta (p.e., la detección de errores y la generación de acciones correctivas), durante la ejecución de tareas de selección de respuesta con tiempo de reacción. La comprensión de estos dos subprocesos ejecutivos, supone un elemento clave en la comprensión del funcionamiento del cerebro. Ambos componentes específicos han sido estudiados en el TLP.

Un estudio midió los componentes P3a y P3b de ERP auditivos en 17 pacientes con TLP, 17 controles sanos y 100 participantes cuyas edades abarcaban cinco décadas, usando técnicas de alta resolución de análisis de descomposición fragmentaria, y se encontraron diferentes alteraciones del componente P3a en los pacientes con TLP: una amplitud mayor, fracaso en la habituación y una pérdida del bloqueo temporal con P3b. Los datos obtenidos al comparar las edades normativas sugieren que la disminución natural, relacionada con la edad, de la amplitud de la P300, es menor en los pacientes con TLP, lo que podría indicar un fallo en los procesos de maduración a nivel frontal (Meares et al., 2005).

En un estudio realizado años más tarde por el mismo grupo de trabajo, se plantea la hipótesis de que el TLP podría ser la manifestación de alteraciones a nivel del hemisferio derecho de estos pacientes lo que implicaría un déficit en la actividad inhibitoria. Tratando de demostrar esta hipótesis, estudian el componente P3a de la P300 usando un paradigma “Oddball” en 17 pacientes con TLP y 17 controles sanos. Se observa que las amplitudes, pero no las latencias, del componente P3a eran significativamente mayores en el hemisferio derecho que en el hemisferio izquierdo de los pacientes con TLP especialmente a nivel frontal. Estas diferencias no se observaban en los controles sanos. Además en el hemisferio derecho, la P3a era significativamente mayor en los pacientes que en los controles sanos, no existiendo sin embargo diferencias entre ambos grupos a nivel del hemisferio izquierdo. Los autores concluyen que estos resultados son consistentes con un fallo en la función inhibitoria en los pacientes con TLP que podría ser reflejo

de un fallo en los sistemas de procesamiento emocional a nivel fronto-medial. (Meares et al., 2011)

Algunos autores plantean que la marcada impulsividad característica del TLP, podría estar relacionada con una alteración de los procesos implicados en la monitorización de la conducta, esto puede ser evaluado mediante la medida de la “negatividad relacionada con los errores” (“error related negativity” o ERN), componente de ERP, generado en la corteza del cíngulo anterior tras respuestas erróneas.

En un estudio llevado a cabo por Brujin y su equipo (2006) las mediciones de comportamiento y de ERP, fueron obtenidas durante la ejecución de una tarea de selección de respuesta con tiempo de reacción (RT), en un grupo de pacientes con TLP y en un grupo de controles sanos. Los resultados de los ERP mostraron que tanto las amplitudes de ERN, como la amplitud de la P300 tras retroalimentación tardía estaban reducidas en el grupo de TLP. Los resultados de las pruebas de comportamiento confirman una mayor impulsividad en los pacientes TLP, reflejada en mayores diferencias de tiempo de reacción entre respuestas correctas e incorrectas, y en un aumento de las respuestas erróneas ante estímulos congruentes sencillos. La existencia de una menor ERN indica menor monitorización de la conducta en los pacientes con TLP. Esto sugiere que los procesos implicados en la monitorización de la conducta, en los cuales interviene la corteza del cíngulo anterior, no estarían funcionando correctamente en este tipo de pacientes.

Ruchsow y sus colaboradores, utilizaron potenciales evocados relacionados con eventos (ERP), evaluando tres componentes del ERP de especial interés: la “negatividad relacionada con los errores” (ERN), la “positividad temprana relacionada con errores” (“Early Pe”), que refleja el procesamiento automático de los errores, y el componente Pe tardío, que refleja la conciencia de las respuestas erróneas. Realizaron este estudio en 12 pacientes con TLP y 12 controles mientras realizaban una prueba Go-No go, además, a los participantes en el estudio se les administraba la escala de impulsividad de Barrat. Se encontraron menores amplitudes de la ERN en los pacientes con TLP, en comparación con los controles. Además se encontraron correlaciones significativas con la subescala de impulsividad no planeada de la escala de Barrat en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en los componentes de la Pe (Ruchsow et al., 2006).



El mismo autor llevó a cabo un estudio cuyo objetivo era evaluar, desde el punto de vista neurofisiológico, la posible existencia de un deterioro de los procesos de respuesta inhibitoria en el TLP como base de la impulsividad propia de estos pacientes. Con esta finalidad utilizaba una prueba Go-No Go, que requiere la inhibición de respuestas a un tipo de estímulo (estímulo No go) y la ejecución de respuestas a otro tipo de estímulos (estímulo Go). La prueba se realizó en 17 pacientes con TLP y 17 controles sanos, el estudio se centraba en dos componentes de los potenciales evocados relacionados con eventos (ERP): el componente No go-N2 y el No go-P3, que se han relacionado con la inhibición de la respuesta y la respuesta conflicto.

Como ambos componentes se generan en áreas cerebrales que parecen implicadas en la neurobiología y la psicopatología de TLP (CCA, córtex prefrontal, amígdala) se esperaban amplitudes reducidas en ambos componentes en los pacientes TLP como reflejo de la alteración de los mecanismos de respuesta inhibitoria. Los grupos no mostraron diferencias con respecto a No go-N2 (estos resultados apoyan hipótesis previas que sugieren que este componente pueda estar más relacionado con la respuesta al conflicto que con la respuesta inhibitoria). Sin embargo, los pacientes con TLP mostraban amplitudes No go-P3 reducidas. Además, para ambos grupos había una correlación indirecta estadísticamente significativa entre la amplitud de No Go-P3, el inventario de depresión de Beck y la subescala impulsividad cognitiva de la escala de Barrat (Ruchsow et al, 2008).

Williams, plantea que los síntomas del TLP podrían ser el reflejo de alteraciones en los procesos de integración a nivel cerebral y para ello emplea una medida de alta resolución temporal de conectividad funcional cerebral, llamada “sincronía de la fase gamma”, para examinar la conectividad de las funciones cerebrales en el TLP. De modo que, 15 pacientes con TLP y 15 controles realizaron una tarea que requería discriminación de un estímulo principal frente a estímulos de fondo, en concreto, la tarea consistía en el reconocimiento de tonos, en donde el tono adecuado tenía que generar la presión de un botón por parte del sujeto. En respuesta al estímulo principal, la magnitud y la latencia de la sincronía de la fase gamma para fases tempranas (0–150 ms post-estímulo) y tardías (250–500 ms. post estímulo) eran calculadas en regiones frontales y posteriores, y en ambos hemisferios cerebrales.



En comparación con los controles, los pacientes con TLP, tenían una demora significativa en la sincronía de la fase gamma temprana posterior y una reducción de la sincronía gamma tardía en el hemisferio derecho en respuesta a estímulos destacados. La demora en la sincronía posterior se asoció a síntomas cognitivos, y la reducción de la sincronía en el hemisferio derecho fue asociada con impulsividad. Estos hallazgos sugieren que tras las alteraciones cognitivas y el descontrol de impulsos característicos del TLP subyacen diferentes alteraciones en las conexiones funcionales de los sistemas neuronales para orientar a los principales estímulos (Williams et al., 2006).

En un estudio basado en la hipótesis de que los pacientes límite presentan una hiperrespuesta cortical a estímulos emocionales en comparación con sujetos sanos, se examina si los pacientes con trastorno límite son capaces de suprimir estímulos con valencia emocional negativa del mismo modo en que lo hacen los sujetos sanos. La respuesta neurofisiológica a la estimulación emocional fue estudiada en 30 pacientes límite y 30 controles sanos, utilizando potenciales evocados. A los participantes se les mostraban imágenes seleccionadas del IAPS con valencia emocional negativa, positiva y neutra. Después de realizar una tarea de atención, se les pedía realizar una tarea de revalorización. La tarea consistía en suprimir conscientemente las emociones que podrían producirse después de la visualización de imágenes con un contenido desagradable. Los pacientes límite mostraron potenciales tardíos positivos (LPP) más amplios para imágenes con una valencia desagradable, en comparación con el grupo control, lo que indica un mayor procesamiento de los estímulos desagradables. Sin embargo, no hubo diferencias en la tarea de reevaluación. Según estos datos parece confirmarse que los pacientes límite, muestran una mayor reactividad emocional a los estímulos corticales desagradables, en comparación con un grupo control. Esto sugiere la existencia de una disregulación emocional en los pacientes con este trastorno (Marissen et al., 2010).

El grupo de Vega (2013) estudió un componente de los potenciales evocados relacionados con eventos llamado “Negatividad relacionada a retroalimentación de error”, un índice neurofisiológico del impacto de un feedback negativo en las tareas relacionadas con recompensa, en 18 pacientes con TLP y 18 controles sanos. Observaron una disminución de la amplitud de dicho componente en los pacientes con TLP. Esto reflejaría la existencia de un sistema de recompensa disfuncional que podría comprometer la capacidad de los pacientes con TLP

para construir expectativas positivas de recompensas futuras y para la toma de decisiones.

El paradigma experimental de la inhibición prepulso, se basa en el estudio de la respuesta de sobresalto (parpadeo, respuesta de flexión o extensión) que se produce de forma automática ante un estímulo. El fenómeno consiste en que cuando se presenta un estímulo de intensidad muy débil (por ejemplo, un “clic”), de modo previo (prepulso) al estímulo que produce la respuesta de sobresalto, esta respuesta, se ve reducida en amplitud. El prepulso actúa por lo tanto como una barrera inhibitoria al estímulo posterior. Cuando fallan mecanismos inhibitorios como en el caso de la esquizofrenia, la respuesta ante el estímulo de sobresalto no se ve tan atenuada es decir los pacientes con esquizofrenia presentan deterioro de la inhibición prepulso (PPI) de la respuesta de sobresalto.

El paradigma del potencial evocado P50, también es útil para analizar mecanismos de inhibición. Cuando se producen dos estímulos con una corta separación entre ellos (no más de 500 ms), el P50 al segundo estímulo, se atenúa en comparación con el primero. Este mecanismo inhibitorio tiene una importante funcionalidad en el procesamiento de la información ya que disminuye la sobrecarga informativa y de respuesta en los sujetos sanos en el curso de interacciones normales con estímulos externos. En el caso de los sujetos con esquizofrenia este patrón de inhibición está también muy disminuido.

Basándose en estas alteraciones objetivada en la esquizofrenia, algunos autores (Grootens et al., 2008), analizan si en los pacientes con TLP existen déficits de filtrado sensorial de la información como los descritos en la esquizofrenia. Para ello se midió la sincronización de los potenciales evocados auditivos P50, N100 y P200 y la inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto (PPI) en un grupo de pacientes límite y un grupo control de sujetos sanos. Los pacientes límite no mostraron menor selectividad sensorial, pero mostraron una mayor sincronización P50, N100 y P200 que los sujetos control. Esto se debió principalmente al aumento de la respuesta después del primer estímulo. No hubo diferencias entre los grupos en el IPP, por tanto los autores concluyen que, a diferencia de otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, la sincronización sensorial (motora) está intacta en el TLP. Los mayores potenciales evocados preatencional temprano y de latencia media en el TLP sugieren una tendencia de hiperrespuesta en el trastorno límite de personalidad, pero esto necesita confirmarse mediante estudios similares.

La “dependencia de volumen” (LD del inglés “loudness dependence”) del componente N1/P2 de los potenciales evocados auditivos ha demostrado ser un indicador indirecto de la actividad serotoninérgica a nivel central. Un estudio realizado por el grupo de Schaaff (2012) se plantea como objetivo investigar el componente LD en los pacientes con TLP en comparación con sujetos sanos y analizar la relación entre este componente y características clínicas como la ira, la agresividad y la ansiedad. Se objetivó la existencia de un componente LD significativamente mayor en los pacientes con TLP en comparación con el grupo control y de una correlación positiva entre LD y las puntuaciones de las escalas de ansiedad utilizadas. Estos datos apoyan la hipótesis de la existencia de una disregulación serotoninérgica en la etiopatogenia del trastorno.

Se sabe que el procesamiento de las caras con expresiones emocionales está alterado en los pacientes con depresión resistente especialmente cuando existe un TLP comórbido. El grupo de He (2012) estudia los potenciales evocados relacionados con eventos (ERPs) en respuesta a expresiones faciales neutras, enfadadas, tristes y felices en 25 pacientes con Depresión Resistente, 15 pacientes con TLP, 22 con ambos trastornos y 37 controles sanos. No encontraron diferencias significativas ni en los periodos de latencia ni en la amplitud de los componentes N1, P2, N2, P3a o P3b para las cuatro expresiones emocionales. Si se objetivó que los tiempos de respuesta al enfado, la alegría y la tristeza en los pacientes con depresión resistente y a las expresiones de enfado y de alegría en los pacientes con depresión resistente y TLP comórbido eran mayores que en los controles sanos. Además se observó una correlación positiva entre los tiempos de respuesta a las cuatro expresiones emocionales y los síntomas depresivos cuantificados mediante el inventario de depresión de Plutchik-Van Praag.

Un estudio reciente (Gutz et al.,2015) analiza el procesamiento de la información social en pacientes con TLP, pacientes con Fobia Social y controles sanos centrándose en el componente P3b de los potenciales evocados relacionados con eventos (ERPs) utilizando un paradigma que induce experimentalmente inclusión y exclusión social (Cyberball). Todos los participantes mostraron P3b pronunciados cuando son excluidos pero sólo los pacientes con TLP mostraban también aumento del P3b durante la inclusión social lo que indica un procesamiento alterado de la información social. Estos datos electroencefalográficos se correspondían con lo reportado por los pacientes durante la prueba ya que los pacientes con TLP tendían a sentirse más excluidos durante la condición

de exclusión del Cyberball. Además puntuaciones altas en la subescala de “Expectativa de Rechazo” del “Rejection Sensitivity Questionnaire” se asociaban con menores diferencias en la amplitud del P3b en condiciones de inclusión/exclusión.

El grupo de Andreou (2015) estudia las respuestas oscilatorias relacionadas con eventos (EROs) tanto evocadas como inducidas para eventos feedback que representan diferentes aspectos del proceso de feedback y utilizan un sistema de análisis de fuentes (sLORETA) para evaluar la actividad en dos áreas implicadas en el procesamiento de la recompensa, córtex dorsomedial/ cíngulo anterior (dmPFC/ACC) y córtex orbitofrontal (OFC).

Este estudio se llevó a cabo en 18 pacientes con TLP y 22 controles sanos a los que se realizaba una tarea de juego mientras se registraban las respuestas oscilatorias relacionadas con eventos evocados e inducidos así como la actividad en las dos regiones de interés. Se observó que las respuestas a feedback negativo estaban reducidas en los pacientes con TLP, efecto que sólo afectaba a las respuestas evocadas en dmPFC/ACC y que se asociaba con las medidas de impulsividad rasgo en estos pacientes. El análisis de fuentes revelaba alteraciones en las respuestas evocadas dependientes de la magnitud del feedback en el rango de frecuencias theta (OFC) y beta (dmPFC/ACC). Estos resultados indican la existencia de múltiples disfunciones en el procesamiento del feedback en los pacientes con TLP que implica varios subsistemas de los mecanismos de procesamiento de recompensa.

En conclusión, los datos sobre potenciales evocados son limitados, sin embargo la evidencia de una alteración en el procesamiento normal de la información en los pacientes TLP resulta de sumo interés.

Las alteraciones de los potenciales evocados, especialmente de la modalidad auditiva, se han objetivado con frecuencia en asociación con trastornos del espectro psicótico, las alteraciones fundamentales en este tipo de trastornos son una disminución de la amplitud y un aumento del tiempo de latencia de la onda P300. La presencia de dichas anomalías en los pacientes con TLP podría ser predictora de una respuesta favorable a fármacos antipsicóticos.

### 3 MAGNETOENCEFALOGRAFIA

Merkel y su grupo (2010) utilizan la magnetoencefalografía para evaluar las respuestas comportamentales a estímulos visuales y durante una tarea de discriminación emocional en un grupo de pacientes TLP frente a controles. Las fuentes de activación regional se obtenían en dos regiones de interés, las áreas temporal y occipital. En los pacientes con TLP se observaron amplitudes significativamente menores en la región occipital derecha posterior para el periodo ventana comprendido entre 150 y 160 ms independientemente del tipo de estímulo visual o de la categoría de la expresión facial. Además los pacientes con TLP presentaron un número significativamente mayor de errores en el reconocimiento de las expresiones faciales en comparación con el grupo control a pesar de que mostraron una mayor precisión en el reconocimiento de las caras con expresión de miedo. Los sujetos del grupo control mejoraban progresivamente durante la prueba mientras que en el grupo de pacientes no se producía este aprendizaje. Este estudio pone en evidencia la existencia de alteraciones en la percepción de estímulos visuales en el TLP independientemente del tipo de expresión emocional. Estas alteraciones podrían estar relacionadas con las dificultades que presentan estos pacientes para la comunicación interpersonal.

## **MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.**

La existencia de campos magnéticos asociados a los fenómenos eléctricos era conocida desde hace tiempo, sin embargo, la pequeña magnitud de los campos generados por la actividad de los sistemas biológicos impidió hasta hace no mucho su detección con fines médicos y científicos. Ha sido preciso recurrir a sofisticadas técnicas basadas en la Mecánica Cuántica para que la detección de los campos biomagnéticos sea una realidad cada vez más extendida (Morón, 2014).

Una de las técnicas de registro de estos campos magnéticos cerebrales es la Magnetoencefalografía (MEG), una técnica no invasiva capaz de registrar actividad funcional cerebral, mediante la captación de campos magnéticos, permitiendo investigar la relación entre las estructuras cerebrales y sus funciones. En concreto, permite captar los campos magnéticos postsinápticos excitatorios e inhibitorios, acaecidos en las dendritas de las neuronas piramidales (Maestu et al., 2005).

La posibilidad de dichos registros viene determinada por la actividad postsináptica neuronal y por la activación sincrónica de millones de neuronas, lo que genera una actividad cerebral uniforme, diferenciada y localizada, capaz de ser registrada mediante magnetómetros localizados a lo largo de la convexidad craneal.

La capacidad de la MEG, tanto para analizar como para organizar la información recibida, es tal, que permite valorar en milisegundos la actividad cerebral y organizar mapas funcionales cerebrales con delimitación de la estructura cerebral en espacio de pequeños centímetros, e incluso, milímetros cúbicos. Esto posibilita la creación de mapas funcionales de actividad cerebral capaces de ser organizados y representados temporal y espacialmente.

La MEG presenta una serie de ventajas en el estudio del funcionamiento cerebral respecto a otras técnicas de neuroimagen funcional y estructural que podrían resumirse en las siguientes (Morón, 2014):

- La MEG posee una gran capacidad de análisis temporal de la actividad cerebral (en torno a un milisegundo) que permite, por un lado, una gran resolución capaz de analizar e investigar la actividad cerebral subyacente a las diferentes funciones

cerebrales (desde los procesos más simples hasta los más complejos) y por otro, el análisis secuencial temporal en el proceso de generación de dicha actividad cerebral.

- La MEG posee una gran capacidad espacial (de milímetros) que unida al gran número de sitios de registro cerebral (alrededor de 150) permiten valorar la actividad cerebral no solamente de un área determinada sino en todo el cerebro simultáneamente, lo que da una gran capacidad de análisis global de la actividad cerebral, de las conexiones y de las áreas implicadas en la misma.

- La MEG registra la actividad intracelular del cerebro, sin problemas de atenuación, distorsión o modificación de la conductividad neuronal, lo que permite una mejor y mayor precisión de la localización del verdadero origen de la actividad cerebral subyacente a cualquier tipo de función, o incluso alteraciones funcionales cercanas a lesiones, traumatismos, degeneraciones o alteraciones cerebrovasculares.

- La MEG permite registrar no solamente la actividad de las áreas de la corteza cerebral, sino poder analizar uno o varios orígenes de dicha actividad proveniente de estructuras más profundas (por ejemplo, mesiales).

- La MEG es una muy buena técnica de investigación por su gran versatilidad en cuanto a diferentes diseños metodológicos (se pueden repetir diferentes estudios en un mismo sujeto, se pueden valorar grupos de sujetos, estudiar variables dependientes complejas, etc. con un gran rigor científico) y en cuanto a la capacidad de manejo e integración de los datos provenientes de la RMN o del EEG.

- La MEG es una técnica no invasiva y fácil de realizar ya que las cámaras acorazadas en las que se realiza son muy amplias y no generan claustrofobia; la postura que puede adoptar el paciente, sentada, inclinada o tumbada; así como la postura de la cabeza y la visibilidad que se tiene del paciente durante la prueba permiten evitar situaciones de incomodidad y un clima de tranquilidad.

Sin embargo, esta técnica presenta algunas desventajas como captación de fuentes profundas, artefactos medioambientales, artefactos producidos por materiales ferromagnéticos, dificulta para la movilidad por la necesidad de realizarla en una habitación especial que la aísle de campos magnéticos



externos, que unidos a su elevado coste hacen que no sea, al menos de momento una técnica habitualmente utilizada.

Sabemos que cerebro humano está compuesto por un gran número de neuronas activas eléctricamente y por células de sostén (células gliales) que se ensamblan formando conjuntos funcionales. La corteza cerebral, es una fina y altamente compacta red neuronal distribuida en capas. En todas las células de los tejidos biológicos existe un intercambio iónico a través de sus membranas, donde se generan gradientes eléctricos que llevan asociados campos magnéticos. En el caso de las neuronas, dada su especialización en la conducción del impulso eléctrico, la posibilidad de utilizar el registro de campos magnéticos alcanza una mayor significación.

Una neurona en reposo mantiene una separación de carga de manera que el exterior se encuentra cargado negativamente con respecto al interior. La corriente iónica transmembrana asociada al cambio de conductancia produce corrientes extra e intracelulares. En el caso de una neurona aislada en un medio conductor pasivo, es la corriente intracelular la que predomina como fuente de campo magnético, ya que presenta una considerable reducción en su densidad de corriente axial en los límites de la membrana.

En este caso, las corrientes extracelulares contribuyen escasamente a la generación de campo, ya que la densidad de corriente distribuida en la parte exterior de la membrana es relativamente baja al presentar una simetría radial (Maestu et al., 1999).

En particular, los potenciales eléctricos y los campos magnéticos registrados en el cuero cabelludo como electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG) respectivamente resultan fundamentalmente de la sumación temporal y espacial de la actividad postsináptica generada sobre las dendritas apicales de las células piramidales (un tipo específico de neurona cortical).

No obstante, las señales medidas por el EEG reflejan de forma primaria la actividad extracelular y están sujetas a una atenuación y distorsión considerable conforme traspasan capas de tejido que presentan distinta conductividad, hasta alcanzar los puntos de registro en el cuero cabelludo. Por esta razón, la localización del origen de las señales de EEG es relativamente imprecisa.



El MEG, sin embargo, detecta los campos magnéticos que surgen fundamentalmente de las corrientes intracelulares. Los tejidos en el cuero cabelludo y el cráneo son esencialmente "transparentes" a estos campos magnéticos, lo cual posibilita a esta técnica una localización más precisa de los orígenes anatómicos de la actividad neuronal espontánea o inducida (Lewine, 1995).

El proceso de activación celular antes descrito varía de momento a momento de una forma aparentemente aleatoria, pero siempre dentro de unos ciertos límites. La aleatoriedad de esta variación se considera sólo aparente porque, sencillamente, no sabemos cuál es el propósito de cada flujo de activación, cuál es el fin temporal de cada proceso de activación y comunicación entre grupos de neuronas y, sobre todo, cuál será el siguiente grupo de neuronas activado.

No obstante, asumimos que la comunicación entre neuronas siempre tiene algún propósito, ya que es la condición necesaria para que tenga lugar cualquier función del cerebro como parte del organismo, ya sea ante la estimulación externa, el inicio de un movimiento, la regulación de la temperatura corporal u otros procesos más "complejos" como el pensamiento, la comunicación, la atención y la memoria (Morón, 2014).

Los patrones de activación neuronal (que hemos considerado aparentemente aleatorios) responsables de esa comunicación o "señalización", se distribuyen a lo largo de distintas áreas del cerebro (que a partir de ahora llamaremos orígenes) y se corresponden con las distintas funciones que hemos mencionado.

El problema es cómo aislar cada una de esas funciones y esos orígenes para extraer información sobre su funcionamiento y, ante todo, obtener una imagen precisa de su localización.

La primera posible solución es detectar cualquier variación en los patrones de activación neuronal que exceda los rangos normales, alteración que aparece con relativa frecuencia en el funcionamiento de nuestro cerebro.

Consideremos qué tipo de alteraciones en los procesos de activación normal podemos detectar mediante la MEG y cómo podemos obtener una imagen de las mismas. Por ejemplo podemos encontrarnos con un gran grupo de neuronas que comienza a producir señales de forma sincrónica. Las corrientes

eléctricas combinadas de todas ellas producirán una enorme desviación del rango normal de activación o línea de base. Esto es lo que ocurre precisamente con la epilepsia. La cuestión siguiente es cuál es el origen de esa activación anormal, si existe más de una origen anormalmente activa y, finalmente, cual es el patrón de activación anormal del cerebro.

Debemos tener en cuenta que ese patrón de activación permanece escondido de nuestra vista ya que no tenemos acceso directo a las corrientes eléctricas originarias. Sin embargo, las magnitudes físicas del proceso de señalización neuronal dan lugar a otras formas de energía electromagnética que viajan hasta fuera de nuestra cabeza, donde pueden capturarse y registrarse. En este caso existen dos tipos de señales electromagnéticas que son el eco o bosquejo de esos orígenes escondidos de corriente: las corrientes de volumen o secundarias y el flujo magnético. Ambas están relacionadas con las corrientes primarias o de origen.

Las corrientes de volumen se registran a través del ya mencionado método tradicional del EEG, y el flujo magnético, se registra a través de la MEG.

Cuando un conjunto de células se activa al unísono, crean una corriente con una dirección particular, desde las dendritas a los terminales axónicos. Si las células de ese conjunto tienen una orientación aproximadamente paralela (como ocurre con las que forman las capas corticales), todo el conjunto se comporta como cualquier dipolo de corriente físico.

Estas corrientes primarias o de origen dan lugar a las corrientes secundarias, que son extracelulares, esto es, se propagan fuera de las células nerviosas a lo largo del volumen cerebral (Williamson y Kaufman, 1989).

Las corrientes secundarias son irregulares porque siguen líneas de mínima resistencia eléctrica, como hacen por ejemplo los relámpagos, conforme se alejan de su origen. La irregularidad se debe a que las distintas capas de tejido que traspasan (materia blanca, materia gris, meninges, líquido cerebroespinal, etc.), presentan diferentes valores de conductividad y además no están dispuestas en patrones geométricos regulares.

Conforme las corrientes secundarias se esparcen, se encuentran con la barrera de los huesos de cráneo. Aquí se distorsionan más aún, ya que el cráneo no es

uniformemente resistente sino menos resistente en las aperturas y más donde el hueso es grueso. Estas corrientes eléctricas atenuadas, que finalmente alcanzan la superficie de la cabeza, conforman el registro convencional del EEG.

La disposición espacial de la distribución de voltaje de las corrientes secundarias registrada con múltiples electrodos EEG, refleja de forma muy imperfecta las corrientes primarias o de origen de las que provienen y esta correspondencia imperfecta entre la distribución en la superficie craneal y la activación primaria, que es debida a las distorsiones de las corrientes de volumen, no permite el desarrollo de imágenes funcionales de alta fidelidad.

Esta es la razón fundamental por la que aparece la MEG, con la que podemos registrar la distribución en superficie craneal del segundo tipo de energía electromagnética que surge de la activación cerebral (o corriente de origen), esto es, el flujo magnético o, lo que es igual, los campos magnéticos.

La razón por la que las líneas de flujo magnético no se ven distorsionadas al pasar por las distintas capas de tejido que atraviesan, es la prácticamente absoluta ausencia de resistencia de las mismas. La permeabilidad magnética de los tejidos es prácticamente la misma que la del espacio vacío.

Tanto las corrientes primarias o de origen como las corrientes secundarias o de volumen, están asociadas con campos magnéticos. Sin embargo, los campos magnéticos que emergen de la superficie de la cabeza se deben, prácticamente en su totalidad, a las corrientes primarias, ya que el flujo magnético asociado con todas las líneas de corriente de volumen no es visible fuera de la cabeza.

Asimismo, aunque el flujo magnético que detectamos en la cabeza se corresponde o refleja fielmente la actividad invisible de las corrientes originarias, lo hace sólo para uno de los tres componentes que constituyen esas corrientes, esto es, las corrientes dendríticas.

Los acontecimientos sinápticos eléctricos (en oposición a los químicos) y las corrientes axonales terminales, no quedan reflejados en el flujo magnético de superficie, fundamentalmente porque su disposición no es en paralelo.

El flujo de iones axónico no se refleja en el flujo magnético de superficie en primer lugar porque la propagación de las corrientes en el axón (los potenciales de acción) implica la aparición de corrientes transmembrana que, debido a su simetría axial, producen campos que se cancelan los unos a los otros. Además los potenciales de acción son muy cortos y por tanto es muy poco probable que un número suficiente de axones se despolarice en sincronía para poder generar un campo magnético combinado lo suficientemente fuerte para ser detectado en superficie.

En resumen, las imágenes que se obtienen a través del MEG surgen de la actividad señalizadora de conjuntos de células nerviosas (y en particular de las corrientes dendríticas) y la señal electromagnética que porta esta información hasta el exterior de la cabeza, donde pueden registrarse, es el flujo magnético.

La estructura característica de la corteza, con una orientación perpendicular de las células piramidales, permite explicar la actividad registrada en la magnetoencefalografía (MEG).

La unión de la información funcional (MEG) y la información de estructura anatómica cerebral (RM) se realiza mediante el procedimiento de imagen de fuente magnética (MSI, de Magnetic Source Imaging).

Para conseguir este resultado es necesario trasladar las localizaciones de los datos obtenidos mediante la MEG a las coordenadas de la RM, mediante la determinación electrónica sobre las coordenadas cartesianas asociadas a tres puntos de referencia de cada sujeto: dos canales auditivos externos (izquierdo y derecho) y el nasion. La línea que pasa a través de los puntos preauriculares define el eje "y" del sistema, la línea perpendicular a este eje "y" a través del nasion define el eje "x" y por último la línea perpendicular al plano "x-y" que pasa a través del origen "x-y" define el eje "z". Por último, la localización de las marcas sobre la RMN y sobre el registro MEG sirve para trasladar las localizaciones MEG sobre la RM, consiguiendo una precisión milimétrica de este procedimiento (Gallen et al., 1994)

La MEG cada vez tiene más utilidad en diferentes campos de aplicación clínica. La determinación anatomofuncional (córtex motor, somatosensorial, lenguaje, etc.), en la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, los accidentes cerebro vasculares (ACV), los traumatismos cráneo encefálicos (TCE) y la esquizofrenia,

son algunas de las áreas donde la MEG ha aportado más información en la fisiopatología y en el proceso diagnóstico (Morón, 2014).

La MEG viene a complementar a otros procedimientos diagnósticos o de investigación clínica como el EEG o la RMN, presenta mejor resolución espacial que el EEG y mejor resolución temporal que la RMN y otras técnicas funcionales como la RMNf y la PET (Lewine y Orrison, 1995), su fusión con la RMN aumenta su especificidad, y el registro simultáneo MEG-EEG incrementa su fiabilidad (Zouridakis et al, 1997).

## PARADIGMA IAPS.

Desde hace más de un siglo los investigadores han tratado de estudiar de manera experimental las respuestas emocionales; existen sin embargo pocos métodos objetivos, válidos y fiables que permitan llevar a cabo dicha investigación.

El Internacional Affective Picture System (IAPS) fue desarrollado en el “ Center for the Study of Emotion and Attention” de la Universidad de Florida, con el objetivo de proporcionar a la comunidad científica, un conjunto de elementos pictóricos emocionales, normativos e internacionalmente accesibles para su uso en la investigación, que permitiera un mejor control experimental en la selección de estímulos, así como la comparación y replicación de los resultados de los diversos estudios ( Lang et al., 1999).

El IAPS cumple los requisitos necesarios propuestos para cualquier método de inducción de estados emocionales en laboratorio, está basado en una teoría que guía su construcción :el modelo bioinformacional de Lang (Lang, 1995), cuenta con estímulos objetivos, controlables y calibrados con efecto conocido sobre cada uno de los tres componentes de la respuesta emocional, está relativamente libre del «efecto de la demanda» (según el cual los sujetos experimentales tienden a confirmar la hipótesis del investigador), es ético, rápido de administrar y posee validez ecológica. Esto lo convierte en el instrumento más útil, fiable y válido para el estudio experimental de las emociones.

El IAPS incluye una serie de fotografías que representan un gran número de categorías semánticas y emocionales. Así, encontramos en el IAPS imágenes de animales, escenas de la naturaleza, objetos de la vida cotidiana, cuerpos mutilados, armas, comida, caras humanas expresivas, escenas eróticas, etc.

En la teoría que sustenta el IAPS, se asume que los estados emocionales pueden elicitararse tanto a través de acontecimientos de la vida real como por medio de imágenes. De hecho, algunos estudios han demostrado que la información pictórica afectiva puede igualar las propiedades estimulantes de situaciones reales, dando lugar de igual manera a la activación de representaciones cognitivo-perceptuales asociadas con respuestas emocionales (Cuthbert et al., 1996).

Las investigaciones previas, solían utilizar estímulos aversivos (p. ej., ruidos o calambres) que provocaban reacciones primarias de orientación, sobresalto y defensa. Por el contrario, las imágenes constituyentes del IAPS son estímulos complejos, simbólicos, que requieren cierto aprendizaje previo y elaboración cognitiva para su codificación emocional. Además cubren una amplia gama de estados afectivos y representan valores culturales y sociales, actuando como potentes generadores de emociones (Lang, 1995).

Lang mantiene una visión bifásica y dimensional de las emociones, considerándolas predisposiciones para la acción que resultan de la actuación de dos sistemas motivacionales existentes en el cerebro, el sistema apetitivo y el aversivo que permiten explicar la primacía de la dimensión valencia de la emoción. La valencia afectiva, cuyo rango va desde lo muy placentero hasta lo muy displacentero, está relacionada con estos dos sistemas motivacionales básicos: apetitivo y aversivo, y representa el valor otorgado a la experiencia.

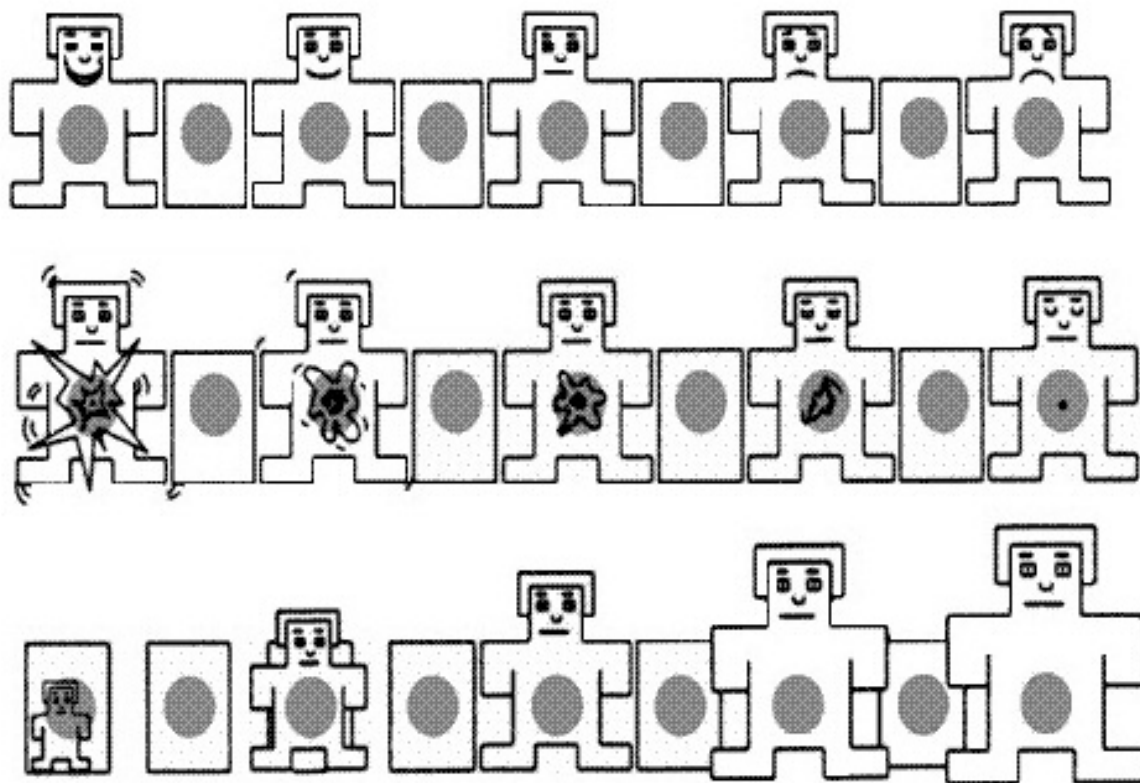
La activación o arousal es una segunda dimensión afectiva, carente de una base neural específica, que refleja el grado de activación de cada sistema motivacional primario o de los dos (Cacciopo y Bernston, 1994). Es decir el arousal sería la intensidad de la respuesta afectiva, desde la calma a la excitación. De acuerdo con Lang, estos dos sistemas motivacionales determinan la totalidad de la expresión afectiva, desde los reflejos exteroceptivos hasta las respuestas cognitivas más elaboradas. De esta forma, las respuestas emocionales quedan organizadas alrededor de una base motivacional y pueden ser representadas en un espacio bidimensional definido por las dimensiones estratégicas de valencia y arousal.

Una tercera dimensión, la dominancia se refiere a la dimensión interactiva entre el que percibe y lo percibido y representa el nivel de control sobre la emoción experimentada (de ningún control a control absoluto).

Para medir la respuesta emocional a los estímulos pictográficos del IAPS se utiliza un sistema denominado Self Assessment Manikin (SAM), desarrollado también por Lang (1980) en el que el sujeto puntúa cada imagen en tres dimensiones: valencia o placer, activación o arousal y dominancia o control. Se asume así una concepción dimensional, según la cual cualquier emoción está constituida por diferentes valores en ciertas dimensiones básicas.



El formato del SAM es pictográfico, lo que permite usarlo en personas con dificultades lingüísticas. Consta de tres grupos de pictogramas con figuras humanas, uno para cada estímulo presentado. Cada grupo consta de cinco dibujos y cuatro espacios entre ellos, lo que permite al sujeto moverse en un rango de 9 puntos por dimensión. El formato pictográfico lo hace intuitivo y universalmente comprensible, ya que los dibujos representan expresiones y características acordes con lo que se quiere evaluar. Así, para la dimensión valencia los dibujos van desde una figura sonriente a una figura con expresión de enfado, para la dimensión activación el grupo de pictogramas va desde un dibujo tembloroso a otro con los ojos cerrados, somnoliento, y para la dominancia el grupo va desde un hombrecillo muy pequeño hasta uno muy grande, indicando el nivel de sensación de control emocional que el sujeto tiene ante el estímulo. Existen datos normativos para hombres, mujeres y niños así como una versión con población española (Moltó et al., 1999).



Self Assessment Manikin (SAM; Lang, 1980)



Distintos trabajos (Lang et al., 1993; Patrick y Lavoro, 1997) han demostrado que los juicios afectivos sobre las diapositivas del IAPS son muy fiables a la vez que estables, y además, que los estímulos pertenecientes a un mismo tipo de contenido ocupan una posición similar en el espacio bidimensional definido por las estimaciones en valencia y arousal (Moltó et al., 1999). Además los otros dos componentes del triple sistema de la respuesta emocional( la fisiología y la conducta) parecen estar modulados en gran medida., por los valores de las dimensiones valencia y arousal. Existen datos fisiológicos y conductuales que indican que las imágenes del IAPS son capaces de generar cambios medibles en los sistemas autonómico, muscular facial y esquelético reflejo así como en el comportamiento de los sujetos (Lang et al., 1993; Patrick y Lavoro, 1997). De este modo , se ha visto que la actividad muscular facial correlaciona con la dimensión valencia, que la tasa cardiaca tiene una escasa correlación con esta dimensión, que la respuesta electrodérmica de conductancia correlaciona positi-vamente con los valores de arousal, que el reflejo de sobresalto esta modulado por la dimensión valencia y a nivel conductual que el tiempo de visión libre de las imágenes y su posterior recuerdo parecen depender fundamentalmente del arousal (Moltó et al., 1999).

El IAPS se ha utilizado en la investigación sobre diferentes trastornos mentales como esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar y ansiedad. Así mismo es frecuente su utilización como variable independiente en estudios de neuroimagen (Jayaro et al., 2008). Una de las características de las personalidades con rasgos psicopáticos es la dificultad para experimentar ciertas emociones. El IAPS resulta un instrumento muy adecuado para observar hasta qué punto este déficit puede influir en la relación cognición-emoción. Un estudio realizado por Mitchell y sus colaboradores (2006) demostró que los sujetos con rasgos antisociales de la personalidad obtienen un mayor rendimiento en tareas de condicionamiento operante ya que su ejecución puesta en práctica y tiempo de reacción no se ve influido por la aparición de imágenes del IAPS con valencia positiva y negativa durante la prueba.

En un estudio de características similares, otros autores utilizando una tarea de repetición de secuencia, observan una activación atípica en amígdala y córtex prefrontal paralela a la aparición de imágenes con valencia positiva y negativa durante la tarea cognitiva (Weber et al., 2004).

En otro estudio realizado en pacientes diagnosticados de Trastornos Antisocial de la personalidad se observa que mientras se realizaba una RMNf y se

presentaban imágenes del sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS) con distintas valencias, los sujetos con Trastorno Antisocial de la Personalidad presentaban hipoperfusión en la corteza frontal (Muller et al., 2007).

Los estímulos del IAPS también se han utilizado para medir la respuesta emocional subjetiva ante estímulos emocionales en niños. Sharp y su grupo (2006) encuentran que los niños con rasgos psicopáticos de personalidad puntúan las imágenes displacenteras con un grado menor de arousal y las placenteras con un grado mayor de arousal.

Dado que uno de los elementos psicopatológicos fundamentales del paciente con TLP es disregulación emocional de la que se derivarían síntomas principales tales como la intolerancia a la frustración, la reactividad o la disforia, el IAPS podría ser una herramienta de gran utilidad para evaluar la disregulación emocional de estos pacientes, sin embargo resulta sorprendente que hasta el momento son pocos los estudios realizados en este sentido.

Un estudio evalúa la respuesta emocional subjetiva en 19 pacientes diagnosticados de TLP y 19 controles sanos utilizando 60 imágenes del IAPS y concluye que los pacientes con TLP consideran las imágenes desagradables y neutras como menos negativas que los controles sin embargo la activación que esas imágenes producían era mayor en los pacientes que en el grupo control. Los pacientes mostraban puntuaciones de arousal significativamente mayores para imágenes displacenteras y neutras pero puntuaban como más positivas estas imágenes. Además los pacientes con TLP mostraban una dominancia menor para imágenes placenteras en comparación con el grupo control. Este patrón de respuesta emocional de los pacientes con TLP es parecido al que estudios previos habían reportado en pacientes depresivos (Jayaro et al., 2011).

El grupo de Krause-Utz realiza en 2012 un estudio con RMNf en el que un grupo de pacientes con TLP y un grupo control realizan una tarea relacionada con la memoria de trabajo mientras son distraídos con imágenes del IAPS de contenido neutro y negativo. En los controles sanos la distracción se asociaba con una activación en amígdala y córtex prefrontal, lo que era esperable por los datos de estudios previos, sin embargo los pacientes con TLP mostraban tiempos de reacción significativamente mayores junto con una activación significativamente mayor en la amígdala e ínsula en comparación con los sujetos sanos lo

que sugiere la existencia de una hiperrespuesta a la distracción en los pacientes que afecta negativamente la memoria de trabajo.

# JUSTIFICACIÓN

---



## JUSTIFICACIÓN.

El Trastorno Límite de la personalidad (TLP) es un trastorno grave que genera intenso sufrimiento emocional y alteraciones severas del comportamiento en aquellos que lo padecen.

Una de las principales características de los pacientes con TLP es la existencia de una marcada inestabilidad afectiva, caracterizada por la tendencia a estados emocionales negativos tales como la ira, la ansiedad y la disforia (Lieb et al., 2004).

Muchas de las aproximaciones teóricas al TLP apuntan a que el elemento psicopatológico fundamental del trastorno sería la existencia de una **disregulación emocional** de la que derivarían algunos de los síntomas principales como la intolerancia a la frustración, la hiperreactividad del estado de ánimo y la disforia.

Otros síntomas nucleares del trastorno, como los comportamientos impulsivos, las autolesiones, el abuso de sustancias y la promiscuidad sexual especialmente en el contexto de estados emocionales negativos, también estarían vinculados a la existencia de una **disregulación emocional** de base (Clarkin et al., 2005).

La investigación en torno a las emociones es tan amplia y diversa como la propia experiencia emocional. El término emoción resulta demasiado sencillo para describir una amplia categoría de fenómenos experienciales, biológicos, comportamentales y socio-evolutivos (Cacioppo y Gardner, 1999).

Tradicionalmente los intentos por llegar a una definición precisa del concepto de emoción han sido controvertidos e infructuosos, sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en señalar que las emociones son fenómenos complejos, multifactoriales que ejercen una poderosa influencia sobre el comportamiento de las personas y hacen posible su adaptación al medio (Moltó y col., 1999).

El estudio contemporáneo de las emociones ha estado dominado por dos corrientes diferenciadas en torno a los modos de organización de las mismas. Por una parte el modelo discreto o de categorías básicas y por otra el modelo dimensional. El modelo discreto mantiene que el espacio emocional está constituido por un conjunto de estados afectivos discretos y específicos

fácilmente reconocibles y diferentes unos de otros como el miedo, la alegría, o la ira (Ekman y Rosenberg, 1997; Levenson, 1992). Las limitaciones de este modelo son cada vez más evidentes ya que por una parte no hay acuerdo sobre el número de emociones básicas y, por otra, las medidas de emociones distintas están interrelacionadas (Watson y Clark, 1997; Moltó y col., 1999).

Los modelos dimensionales de la emoción conciben la estructura de las emociones a partir de dos dimensiones estratégicas principales, la valencia afectiva y el arousal (Lang, 1994; Bradley, et al., 2001).

Lang (1995) propone una definición de emoción que sigue teniendo vigencia en la actualidad, definiendo las emociones como disposiciones para la acción que se originan ante estímulos significativos para un organismo y que resultan de la actuación de dos sistemas motivacionales existentes en el cerebro humano, el apetitivo, encargado de organizar las conductas de aproximación en relación con el ambiente, y el aversivo o defensivo, que promueve conductas de evitación o alejamiento ante estímulos amenazantes. Cuando estos circuitos se activan, surgen las manifestaciones fisiológicas, conductuales y subjetivas de las emociones siendo su función facilitar la adaptación al medio. La arquitectura estructural y funcional de las emociones según el modelo de Lang, sigue una organización jerárquica con un nivel inferior en el que predominan los patrones específicos de respuesta emocional y un nivel superior en el que predominan las dimensiones emocionales de tipo general. Las emociones se manifiestan como actos específicos, dependientes del contexto con una topografía conductual y fisiológica concreta (nivel inferior). Estos patrones específicos, cuyos orígenes se encuentran en la evolución filogenética, están a su vez integrados por sub-rutinas de ataque, lucha, huida, búsqueda de alimento, conductas reproductivas, etc., dando lugar a programas emocionales que muestran ciertas estereotipias en respuesta a situaciones diversas (nivel intermedio). Finalmente, los programas emocionales comparten algunas dimensiones de respuesta: la valencia de la respuesta (grado de placer o desagrado, con un rango que va desde la aproximación a la evitación, desde agradable a desagradable), la intensidad o arousal de la respuesta (nivel de energía requerido para la acción con un rango que va desde la excitación a la calma) y el control o dominio de la respuesta (continuidad o interrupción de la secuencia conductual), las tres dimensiones que organizan emocional al más alto nivel (Lang, 1995). La última dimensión, conocida también como dominancia, parece tener una importancia y una consistencia mucho menor que las anteriores y estar altamente correlacionada con la dimensión valencia (Lang, Bradley y Cuthbert, 1997).

Los mecanismos neurales de estas reacciones se encuentran en estructuras sub-corticales y corticales profundas del cerebro constituyendo los fundamentos en los que se asientan las motivaciones y emociones humanas. Los dos circuitos motivacionales primarios -el apetitivo y el aversivo-, que los humanos compartimos con otros animales inferiores en la escala filogenética explicarían la primacía de la dimensión valencia en la arquitectura jerárquica de la emoción.

La dimensión arousal reflejaría el grado de activación de cada sistema motivacional primario pudiendo actuar ambos sistemas también de forma adictiva (coactivación). Sin embargo en cuanto a los patrones de acción los sistemas apetitivo y aversivo serían recíprocamente inhibitorios: la dirección general de la conducta dependería de sus fuerzas relativas de activación siendo el sistema motivacional dominante el que finalmente modularía la conducta desde los reflejos incondicionados simples hasta respuestas emocionales complejas (Lang, 1995).

En conclusión, la dimensión valencia emocional se asocia con la activación de los sistemas motivacionales apetitivo o de defensa, mientras que la dimensión arousal es considerada como el grado de activación (metabólico y neurológico) de cada sistema motivacional primario o de ambos (Lang, 1995; Cacioppo y Berntson, 1994). A su vez, estas dos dimensiones están correlacionadas, así estímulos más desagradables y más agradables se experimentan como más activadores (Lang, 1995; Heller et al., 1997).

Múltiples estudios han tratado de averiguar que estructuras cerebrales participan en la conducta emocional. Tradicionalmente se entendía que la vida emocional dependía de las estructuras que formaban el sistema límbico, fundamentalmente el hipotálamo y la amígdala. Sin embargo, los datos actuales, señalan que son más, las estructuras tanto subcorticales como corticales, que estarían implicadas en la conducta emocional.

La concepción moderna del sistema límbico abarca la amígdala y la corteza prefrontal. En sistema límbico se entiende en la actualidad como una red de estructuras interconectadas: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal se conectan con el hipotálamo, el núcleo mamilar del hipotálamo establece conexiones con el tálamo anterior que a su vez se vincula con la corteza cingulada anterior. Las conexiones de la corteza cingulada completan el circuito



al conectarse al hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. Aunque el circuito completo es importante para la conducta emocional, la amígdala y la corteza prefrontal tienen la clave para entenderla naturaleza de la experiencia emocional.

De todas las estructuras subcorticales la amígdala es la que se ha relacionado de un modo más consistente con la emoción (LeDoux, 1999). Tanto los datos derivados de la investigación en sujetos normales como los procedentes de estudios que han empleado pacientes con daño cerebral señalan a la amígdala como una estructura fundamental en la emoción, particularmente en la respuesta a estímulos de contenido negativo (LeDoux, 1993; Jones y Mishkin, 1972; Rolls, 1986).

Funcionalmente, la amígdala está considerada como una estructura esencial para el procesamiento emocional de los estímulos sensoriales, ya que recibe proyecciones de todas las áreas de asociación sensorial. Es esta convergencia de proyecciones anatómicas la que sitúa a la amígdala como la estructura responsable para la formación de asociaciones entre los estímulos y el refuerzo o el castigo (Jones y Mishkin, 1972; Rolls, 1986).

Además de las proyecciones corticales procedentes de las distintas áreas de asociación sensorial, la amígdala también recibe aferencias talámicas (Le Doux, 1987). Este conjunto de proyecciones, tanto talámicas como corticales, hacia la amígdala es lo que posibilita que se dote de un significado afectivo a las características estímulares. Mediante las conexiones tálamo-amigdalinas se producirá un procesamiento del significado afectivo de características estímulares sensoriales muy simples (ej. un pitido o un flash luminoso), mientras que a través de las conexiones tálamo-corticales se produciría el procesamiento estimular complejo sin componentes afectivos. Por el contrario, mediante las conexiones cortico-amigdalinas se dota a la información compleja, elaborada en la corteza, del componente emocional.

Aunque el estudio neurobiológico de las emociones se ha centrado clásicamente en estructuras subcorticales, múltiples trabajos experimentales y clínicos han asociado la corteza cerebral humana con la emoción.

El modelo de Lang contempla el papel que las estructuras corticales evolutivamente más recientes desempeñan en las emociones considerando que estas añadieron complejidad al funcionamiento de los sistemas motivacionales primarios permitiendo

un mayor control de las respuestas ante los estímulos apetitivos y aversivos: inhibición, retraso, evaluación del contexto, planificación futura. De esta forma, en la emoción humana se activan redes complejas de información, que están moduladas por los sistemas motivacionales primarios, pero que responden a estimulación degradada, que incluyen representaciones diversas almacenadas en la memoria, que pueden generar diferentes outputs, e incluso pueden procesarse sin ninguna acción externa (Lang, 1995; Bradley, 2000; Vila et al., 2001).

A la corteza prefrontal, concretamente a las regiones orbitofrontal y medial, se le ha atribuido una función importante relacionada tanto con la experiencia como con la expresión emocional. La corteza prefrontal controla los procesos cognitivos de modo que se seleccionen las conductas adecuadas en un momento y lugar concretos (Borod, 1992; Damasio, 1998; Damasio y Van Hoesen, 1984; Davidson, 1995, 2003; Davidson e Irwin, 1999; Davidson, Jackson y Kalin, 2000; Phillips et al., 2003; Sánchez-Navarro, Martínez- Selva y Román, 2004).

La región orbitofrontal participa en la respuesta emocional especialmente cuando esta implica contingencias aprendidas de refuerzo, de modo que dicho área es la encargada de inhibir a otras áreas cerebrales cuando un estímulo deja de predecir el refuerzo lo que explicaría las conductas perseverativas que aparecen en sujetos con lesiones a nivel orbitofrontal. Además estudios en monos muestran que la lesión de esta zona produce una alteración del control emocional inhibitorio lo que les impide cambiar su conducta cuando cambia el significado emocional de los estímulos (Sánchez Navarro y Román, 2004).

Por su parte la corteza prefrontal medial se relaciona tanto con la experiencia como con la expresión emocional y es fundamental para el procesamiento de emociones asociadas con situaciones sociales y personales complejas (Damasio, 1997.)

Los mecanismos neurales subyacentes a la disregulación emocional característica del TLP, pueden investigarse utilizando diferentes tipos de técnicas funcionales incluyendo técnicas de neuroimagen y pruebas electrofisiológicas.

Las técnicas electrofisiológicas aplicadas al estudio del cerebro proporcionan información sobre la secuencia de activación de diversas áreas cerebrales tras la estimulación con imágenes cargadas de afecto. La actividad cerebral asociada

con el arousal emocional puede evaluarse a través del análisis de los potenciales evocados visuales de estado estacionario (SS-VEFs) registrados mediante magnetoencefalografía (MEG) (Moratti, 2004).

Los Ss-VEFs son respuestas magnéticas oscilatorias corticales que tienen la misma frecuencia fundamental que el estímulo que las desencadena. (Regan, 1989) y reflejan las respuestas cerebrales tempranas del sistema visual en virtud de una regulación top -down (Moratti, 2007; Sabatinelli, 2005; Keil et al., 2003).

La investigación mediante esta metodología ha demostrado que la corteza temporoparietal derecha se asocia en general con el arousal emocional mientras que los lóbulos frontales parecen ser sustrato de la dimensión de valencia de la misma (Davidson et al., 1992; Moratti et al., 2008).

La modulación top-down (control de la información que llega, separando la que considera relevante en ese momento y manteniendo en suspenso la información no relevante) del arousal emocional parece estar mediada por circuitos subcorticales, que incluyen la amígdala (Sabatinelli et al., 2005), la corteza cingulada y la corteza prefrontal (Moratti et al., 2004; Moratti et al., 2007; Pourtois et al., 2006). Estudios previos han demostrado que la activación de la amígdala modulada por arousal co-varía con la actividad del córtex occipital/temporal durante la visión de imágenes del IAPS en sujetos sanos (Sabatinelli et al., 2005).

Un estudio con RM funcional en mujeres sanas demostró que el arousal se procesa no sólo por la circunvolución temporal media, sino también por el hipocampo y la corteza prefrontal lateral (Nielen et al., 2009). Así, en este estudio las regiones que se activaron en respuesta a estímulos con valencia negativa fueron las visuales y la corteza prefrontal lateral mientras que las imágenes con valencia positiva activaron el área temporal media y la corteza orbitofrontal. Además, se objetivaron diferentes interacciones arousal -valencia en la ínsula anterior (imágenes negativas), y en la corteza occipital, circunvolución del hipocampo y la corteza cingulada posterior (imágenes positivas). Estos datos demuestran que el cerebro no sólo distingue entre valencia y arousal sino que también responde a las combinaciones específicas de ambas dimensiones, con lo que se pone de manifiesto el carácter sofisticado de procesamiento de las emociones.

La función de la conexiones corteza órbitofrontal izquierda-amígdala probablemente esté asociada con la diferenciación entre estímulos con valencia positiva/neutra y negativa. Liang (2009), tras realizar un estudio sobre percepción de expresiones faciales, considera que una conexión efectiva entre corteza órbitofrontal izquierda y amígdala permite diferenciar expresiones positivas y neutras de expresiones negativas como el enfado la tristeza y el miedo, del mismo modo, una adecuada conectividad amígdala- corteza órbitofrontal derecha permite diferenciar expresiones que promueven el acercamiento como son las expresiones neutras, la felicidad y el miedo de aquellas que producen alejamiento como el enfado.

Diferentes estudios de neuroimagen realizados en pacientes con trastorno límite de la personalidad tras estimulación emocional han demostrado mayor activación de la amígdala especialmente tras estímulos negativos o recuerdos traumáticos (Donegan 2003; Herpertz, 2001; Driessen 2004) y actividad frontolímbica disminuida en el contexto de estados emocionales negativos (Silbersweig et al, 2007).

Algunos estudios, entre los que destaca el del grupo de New (2007) sugieren que en el TLP lo que subyace al fracaso de la regulación de las respuesta emocional a estímulos aversivos es un fallo en la conexión corteza prefrontal-amígdala. Partiendo de un modelo en el que la amígdala participaría en el procesamiento de las emociones no de forma aislada, sino formando parte de una compleja red de estructuras cerebrales que trabajarían juntas en el complejo proceso de la modulación de las emociones, los autores establecen como hipótesis que las alteraciones conductuales y la disregulación emocional características del TLP se deberían a la existencia de una desconexión entre la amígdala y la región prefrontal moduladora. Además estudian cual es el efecto de un agente sero-toninérgico la meta-cloropiperazina (m-CPP) en dicha conexión amígdala-prefrontal.

Como resultados reportan que en los controles se observa tanto en reposo como tras estimulación con el agente serotoninérgico, una estrecha correlación entre activación prefrontal, en concreto órbitofrontal y amígdala ventral derecha, plantean que este estrecho acoplamiento podría ser la base neural de la modulación de la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos.

Sin embargo en los pacientes con TLP no se observa una correlación significativa entre amígdala y región órbitofrontal lo que sugeriría la existencia de una desconexión

entre OFC y amígdala que podría explicar las dificultades para la modulación de la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos en los pacientes con TLP.

Con respecto a la inhibición de la respuesta se ha observado que la corteza orbitofrontal izquierda se activa de manera significativa en respuesta a pruebas de afecto incongruente (Roelofs et al, 2009). Sin embargo, este patrón de activación no se produce en pacientes con trastorno de la personalidad límite o antisocial lo que sugiere, que la inhibición de la respuesta se realiza por una red neuronal diferente en estos pacientes (Vollm et al., 2004).

## HIPÓTESIS

---



Dado que, en función de los datos obtenidos de diferentes estudios de neuroimagen funcional existe la hipótesis de que los pacientes límite se caracterizarían por un aumento del arousal emocional asociado a disminución de la actividad frontal inhibitoria, el objetivo de nuestra investigación era estudiar mediante una técnica neurofisiológica, como es la respuesta a estímulos emocionales en el TLP, con la intención de probar la hipótesis de que los pacientes límite presentarían, en comparación con los sujetos sanos, aumento del arousal, medido mediante ssVEF en la corteza occipital y/o temporoparietal y respuestas ssVEF disminuidas en córtex orbitofrontal (OFC) durante la visualización de imágenes con carga emocional.

Así mismo queríamos estudiar si las alteraciones que pudieran aparecer se asocian con dimensiones específicas del trastorno o con la repercusión funcional del mismo.

Para ello se presentaban imágenes de alto arousal, tanto agradables como desagradables e imágenes de bajo arousal, neutras, a una muestra de pacientes con TLP y a un grupo de controles durante el registro con magnetoencefalografía (MEG).

Además estudiábamos como era el patrón de respuesta emocional subjetiva en ambos grupos pidiendo a los participantes que puntuaran cada una de las imágenes respecto a las tres dimensiones fundamentales de la emoción: valencia, arousal y dominancia.





## OBJETIVOS

---



## OBJETIVOS

1. Comparar la actividad magnética oscilatoria (respuestas ss-VEF) obtenida mediante magnetoencefalografía, en dos grupos diferentes, pacientes y controles, y en diferentes regiones cerebrales, tras la estimulación con imágenes de alta y de baja activación emocional, tomadas de un sistema internacional estandarizado, el IAPS.
2. Comparar el patrón de respuesta emocional subjetiva, en dos grupos diferentes, pacientes y controles, tras la estimulación con imágenes de alta y de baja activación emocional, tomadas de un sistema internacional estandarizado, el IAPS, a través de las puntuaciones obtenidas en el Self Assessment Manikin (SAM).
3. Analizar si las alteraciones que pudieran aparecer se asocian con dimensiones específicas del trastorno o con la repercusión funcional del mismo.
4. Relacionar los resultados obtenidos con los conocimientos actuales sobre el Trastorno Límite de la Personalidad a través de estudios de neuroimagen y otros acercamientos al trastorno desde la neurociencia.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## MATERIAL Y MÉTODOS

### Muestra

La aprobación ética para la realización del estudio se obtuvo en el Comité ético del hospital Universitario Clínico San Carlos. Todos los pacientes accedieron voluntariamente a participar, sin recibir ninguna gratificación económica o de servicios por ello. Fueron informados de manera verbal y por escrito de las características del estudio, tras lo cual firmaron el consentimiento informado por el que se les garantizaba el anonimato en el tratamiento de sus datos y el sometimiento a la legislación vigente sobre confidencialidad y autonomía del paciente.

Puesto que no existen suficientes estudios previos para conocer las diferencias esperadas entre pacientes y controles, la estimación del tamaño de la muestra no puede ser exacta. Por ello se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes diagnosticados de TLP que acudieron a la Unidad de Trastornos de la Personalidad del Hospital Clínico San Carlos durante un periodo de seis meses.

A todos los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de TLP y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión, que se detallarán más adelante, se les propuso participar en el estudio.

Para tratar de compensar, en la medida de lo posible, la heterogeneidad del trastorno utilizamos algunas restricciones clínicas. Para que la existencia de disregulación emocional y comportamental fuera incuestionable, exigíamos como criterio de inclusión una puntuación mayor o igual a dos en los ítems de inestabilidad afectiva y comportamiento autolesivo de la escala de Zanarini para el TLP (Zanarini et al., 2003). Mediante esta restricción, garantizábamos que todos los pacientes tuvieran al menos dos de los criterios clínicos clave del trastorno.

Nuestra muestra de pacientes con TLP estaba formada por diecisiete sujetos (10 mujeres y 7 varones con una edad media de 31.5 años, rango 20 a 40 años). Todos los pacientes habían presentado más de un intento autolítico y marcada inestabilidad afectiva en el año anterior al periodo de selección y tenían una puntuación global en la escala de Zanarini mayor de 18, durante las cuatro semanas previas a la selección.



El grupo control estaba formado por diecisiete sujetos sanos (10 mujeres y 7 varones) equivalentes al grupo de pacientes en edad, sexo y nivel educativo. Y también sin historia familiar de Esquizofrenia ni Trastorno Bipolar. La edad media en el grupo de control era de 30.4 años (rango 21 a 44 años).

Los controles fueron seleccionados entre voluntarios reclutados mediante anuncios en el ámbito del hospital y de la universidad, No existían diferencias de edad significativas entre los pacientes y el grupo control ( $t = 0.46$ ,  $p = 0.65$ ). Los pacientes y los controles tenían el mismo nivel educativo (16.4 vs 17.1 años de educación respectivamente ( $t = 0.42$ ,  $p = 0.74$ )).

Todos los participantes tenían una visión normal o corregida a la normalidad y ninguno era zurdo.

A todos los participantes se les realizaban las entrevistas semiestructuradas derivadas de la clasificación DSM-IV (APA, 1996), el SCID I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; First et al., 1996) para descartar la presencia de trastornos mentales del Eje I y el SCID II (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders; First et al., 1997) para el diagnóstico de trastornos de personalidad.

Se consideraron de exclusión los siguientes criterios:

- La presencia en el momento del estudio de un episodio depresivo mayor. Exigíamos que todos los sujetos participantes presentaran puntuaciones menores a 12 en la Escala de Hamilton para la depresión (HDRS).
- La existencia en el momento del estudio de un diagnóstico de dependencia de sustancias según los criterios del DSM IV-TR que define la dependencia de sustancias como un grupo de síntomas cognoscitivos, de comportamiento y fisiológicos que indican que el individuo continúa consumiéndola sustancia, a pesar de la aparición de problemas significativos en relación con ella. Existe un patrón de repetida autoadministración que a menudo lleva a la tolerancia, la abstinencia y la ingesta compulsiva de la sustancia.
- La existencia en algún momento de la vida de un diagnóstico de Trastorno del espectro esquizofrénico, Trastorno Bipolar o Trastorno mental orgánico.

- La existencia de patología médica no estabilizada o trastornos neurológicos, que por sí mismos o por la medicación recibida pudieran interferir sobre los resultados.

El control de la variable tratamiento, fue realizado con especial rigor, dada la tendencia a tratar a estos pacientes con múltiples fármacos que podrían afectar la intensidad de la activación de las áreas cerebrales estudiadas ante estímulos visuales.

También consideramos importante controlar en la medida de lo posible, la variable relacionada con el momento evolutivo del trastorno en el que se encuentra cada paciente ya que sabemos que TLP es un trastorno irregular en su presencia sintomática, alternando episodios de mayor intensidad clínica con otros de relativa calma emocional. Los síntomas a su vez se ven muy influidos por las circunstancias ambientales e interpersonales del momento.

Por todo ello se decidió hacer el estudio en pacientes en un momento de estabilización sintomática de la enfermedad de modo que pudieran estar libres de tratamiento durante al menos las dos semanas previas a la prueba. Para ello, los pacientes incluidos fueron previamente tratados durante tres meses hasta conseguir un estado de estabilización sin conductas impulsivas graves. En el momento del estudio los pacientes estaban estabilizados respecto a síntomas emocionales y comportamentales hasta el punto de hacer posible la retirada completa de medicación antes del registro magnetoencefalográfico. A todos los pacientes se les retiró la medicación durante al menos las dos semanas previas al estudio, exceptuando pequeñas dosis nocturnas (equivalentes a 1 mg de loracepam) de benzodiacepinas si era preciso.

### **Medida de parámetros clínicos**

La severidad de los síntomas del trastorno fue evaluada mediante la escala de impresión clínica global (Guy, W., 1976) y la escala de Zanarini para el TLP (Zanarini et al, 1996).

La escala de impresión clínica global (CGI, diseñada por Guy, permite valorar de una forma sencilla la gravedad de un cuadro clínico y su mejoría a lo largo del tiempo tras el tratamiento. Consta de dos subescalas:

1) Gravedad del cuadro clínico: utiliza un único ítem en una escala de likert de 8 valores desde 0 (no evaluado), hasta 7 (extremadamente enfermo).

2) Mejoría debida a intervenciones terapéuticas. También utiliza un único ítem en una escala de likert de 8 valores desde 0 (no evaluado) hasta 7 (mucho peor) o de 5 valores. Existen versiones auto y heteroaplicadas.

La escala de Zanarini para el TLP (ZAN-BPD), es una escala de nueve ítems basada en la entrevista clínica, que evalúa la gravedad de los síntomas del TLP siguiendo los criterios del DSM-IV. Además sirve para evaluar la existencia de cambios en la gravedad de los síntomas a lo largo del tiempo. Esta escala, valora con una puntuación de 0 (no síntomas) a 4 (síntomas graves) las siguientes categorías: enfado inapropiado o dificultad para controlar la ira, sentimientos crónicos de vacío, inestabilidad afectiva, ideas paranoides o síntomas disociativos, alteración de la identidad, impulsividad, suicidio o conductas autolesivas, relaciones personales inestables y esfuerzo desesperados por evitar el abandono.

Las características específicas de impulsividad fueron evaluadas mediante la escala de impulsividad de Barrat (BIS; Barrat, 1959), un instrumento extensamente usado en investigación psicológica, psiquiátrica, sociológica y educativa.

La versión inicial data de 1959 y fue desarrollada como parte de un intento del autor de relacionar ansiedad e impulsividad con eficiencia psicomotora. En una revisión posterior, Barratt plantea que la impulsividad no es un constructo unidimensional sino que está compuesta de tres subrasgos: impulsividad cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planeada, de este modo diseñó una nueva versión para medir esos tres componentes.

La BIS-11(Patton, Stanford y Barrat, 1995) es la versión actualmente en uso y la utilizada en nuestro estudio, la impulsividad medida por este instrumento ha correlacionado con múltiples desórdenes impulsivos, entre ellos: agresividad, autoagresiones, conducta suicida, búsqueda de sensaciones, consumo de alcohol y drogas en poblaciones clínicas y no clínicas.

La BIS-11, puede ser auto o heteroaplicada y consta de 30 ítems que se agrupan en tres subescalas: Impulsividad Cognitiva (8 ítems), Impulsividad Motora

(10 ítems) e Impulsividad no planeada (12 ítems). Cada ítem consta de cuatro opciones de respuesta (0, raramente o nunca; 1, ocasionalmente; 3, a menudo; 4, siempre o casi siempre). La puntuación de cada subescala se obtiene sumando las puntuaciones parciales obtenidas en cada uno de sus ítems. La puntuación total se obtiene de la suma de todos los ítems. No existe un punto de corte propuesto.

Como medida de evaluación del funcionamiento de los pacientes utilizábamos la Global Assessment of Functioning, (GAF) o escala de evaluación de la actividad global (EEAG). Se trata de una escala heteroaplicada, que se adjuntó al DSM IV (APA, 1996) para la cumplimentación del eje V y que continúa utilizándose en el DSM-V. La GAF, representa la valoración que realiza el clínico a nivel general de “funcionamiento dentro de un hipotético continuo de salud-enfermedad” del individuo, para la valoración del nivel de funcionamiento a lo largo de un continuo de salud-enfermedad y sólo debe ser cumplimentada en relación a la actividad social, psicosocial y laboral.

Es una escala descriptiva que proporciona una puntuación única, de 0 a 100, sobre la actividad del paciente. Está dividida en 10 niveles de actividad. La valoración implica la selección de un único valor que refleje del mejor modo posible el nivel global de actividad del individuo. Cada nivel, de 10 puntos cada uno, presenta dos componentes, el primero se refiere a la gravedad de los síntomas y el segundo a la actividad. A mayor puntuación, mejor nivel de actividad. Una limitación que debe ser tomada en cuenta es que algunos de los criterios operativos que facilita incorporan síntomas mezclándolos con la discapacidad.

Puesto que el TLP presenta un alto índice de comorbilidad con otros trastornos de la personalidad que podrían afectar al tipo de respuesta emocional cerebral de cada paciente, la presencia de otros trastornos o rasgos comórbidos de personalidad fue estudiada detenidamente mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos de personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II) elaborada por First (First et al., 1997).

Se trata una entrevista semiestructurada que puede usarse para formular diagnósticos de Eje II, tanto de forma categorial (presente o ausente) como dimensional (reseñando el número de criterios de trastorno de personalidad para

cada diagnóstico que han sido codificados). Permite distinguir los siguientes subtipos dentro de los TP: dependiente, obsesivo-compulsivo, pasivo-agresivo, depresivo, paranoide, esquizotípico, esquizoide, histriónico, narcisista, límite y antisocial.

En nuestra investigación, la utilizábamos con la intención investigar si subtipos de trastornos de personalidad podrían relacionarse con los datos de actividad cerebral obtenidos.

### **Estimulación cerebral IAPS**

El Internacional Affective Picture System (IAPS; Lang et al., 1999) fue desarrollado en el “Center for the Study of Emotion and Attention” de la Universidad de Florida, con el objetivo de proporcionar a la comunidad científica, un conjunto de elementos pictóricos emocionales, normativos e internacionalmente accesibles para su uso en la investigación, que permitiera un mejor control experimental en la selección de estímulos, así como la comparación y replicación de los resultados de los diversos estudios (Vila et al., 2001).

El conjunto de estímulos que constituyen el IAPS que utilizamos en este estudio difieren considerablemente de los estímulos perceptuales que se utilizan en muchas investigaciones para provocar reacciones motivacionales y emociones primarias: ruidos y calambres, estos estímulos físicos cuya intensidad puede ser controlada fácilmente, actúan como estímulos incondicionados que provocan reacciones reflejas: los reflejos de orientación, sobresalto y defensa. Sin embargo, las fotografías que constituyen el IAPS tienen la característica de ser estímulos perceptuales complejos, altamente simbólicos y cuya codificación emocional requiere aprendizaje previo y elaboración cognitiva (Bradley, 2001; Vila et al., 2001).

Este tipo de estímulos audiovisuales tiene la ventaja de cubrir una gama más amplia de estados afectivos y de representar características importantes de los valores culturales y sociales y recoge muchos aspectos de la vida real, actuando como potentes generadores de emociones (Lang, 1995).

De las 832 fotografías que incluye el IAPS, utilizamos 60 imágenes digitalizadas. Se utilizó el mismo subconjunto de imágenes que en investigaciones previas llevadas a cabo en pacientes psiquiátricos (Regan, 1989). Este subconjunto incluye 20 imágenes agradables de alto arousal, 20 imágenes desagradables

de alto arousal y 20 imágenes neutras de bajo arousal. Los espectros de brillo, contraste y color fueron apareados a través de las tres categorías.

Las imágenes fueron presentadas entremezcladas tras un proceso de pseudo-randomización mediante el cual se restringía la posibilidad de que imágenes de la misma categoría, aparecieran seguidas, a un máximo de dos veces, manteniendo un ángulo visual de 10 grados horizontal y verticalmente.

Con la intención de provocar un potencial de estado estacionario en cada ensayo, cada imagen fue presentada durante 6 segundos a 10Hz (100 % de profundidad de modulación). Elegíamos esta frecuencia porque las respuestas ssVEF son mayores con frecuencias de estimulación entre 8 and 15 Hz (Muller et al, 1997) y porque esta es la frecuencia utilizada en estudios previos con imágenes del IAPS (Moratti et al, 2004; Moratti et al, 2008).

Los juicios evaluativos de los sujetos se midieron utilizando el Maniqui de autoevaluación (Self- Assessment Manikin, SAM; Lang 1980) en su formato papel. Cada una de las tres dimensiones bipolares afectivas (valencia, arousal y dominancia) aparecen representadas por cinco figuras humanoides graduadas en intensidad (feliz-infeliz, activado-calmado, grande-pequeño). Los sujetos deben evaluar cada imagen en las tres dimensiones poniendo una X sobre una de las cinco figuras o en cualquiera de los cuatro espacios entre figuras, resultando una puntuación de 1 a 9 por dimensión.

### **Registro magnetoencefalográfico**

El registro magnetoencefalográfico fue llevado a cabo mediante un magnetoencefalógrafo con cobertura craneal total (Magnes 2500, 4-D Neuroimaging, Inc., San Diego, CA) con 148 canales-magnetómetros. Este instrumento está emplazado en una habitación blindada para radiación magnética diseñada para reducir el ruido. La señal se adquirió de modo continuo (frecuencia de muestreo 254.3 Hz, 0.1 – 50 Hz filtro en línea) El electro-oculograma (utilizado para la detección de artefactos) fue registrado usando un amplificador (Synamps, NeuroScan™, El Paso, Texas) con electrodos de Ag/AgCl (con la misma frecuencia de muestreo y filtros en línea referidos anteriormente) La señal se filtró durante la realización de la prueba con un filtro de paso banda entre 1 y 30 Hz (atenuación 6 dB/ octava y 48 dB/ octava respectivamente).

Estos pasos son necesarios para minimizar la cantidad de interferencias producidas por el ruido magnético de baja frecuencia típicamente presente en los registros MEG.

Se estableció el criterio de que los grandes promedios de la actividad magnética evocada se debían realizar con un mínimo de 120 épocas, con una media de 360 ensayos. Finalmente, los promedios fueron filtrados digitalmente off-line mediante un filtro de paso-bajo de 20 Hz (atenuación de 24 dB/octava).

Los artefactos oculares fueron corregidos utilizando un algoritmo implementado en el software BESA (MEGIS GmbH, Gräfeling, Germany). Los segmentos que contenían movimientos oculares o artefactos por parpadeo (identificados visualmente) o amplitudes por encima de 3 picos Tesla fueron eliminados del promedio.

Para cada sujeto los datos de actividad magnetoencefalográfica fueron promediados a lo largo de todos los ensayos dentro de una categoría de imágenes, usando un intervalo 6 segundos post y 0.2 segundos pre-estímulo. Los promedios fueron corregidos a la línea basal con respecto a la línea basal pre-estímulo. A partir de esto una ventana móvil de un segundo de longitud (que contiene 10 oscilaciones de la respuesta ssVEF de 10 Hz) se desplazó a través del intervalo de 6 segundos post-estímulo moviendo la ventana en pasos de 0.1 segundos (un ciclo de 10 Hz). Al promediar las ventanas móviles de un segundos se obtuvieron 10 oscilaciones de respuesta ssVEF fijada a estímulo. Finalmente a los promedios de la ventana de un segundo para cada categoría de imagen, sujeto y canal de MEG se les aplicó la transformada de Fourier para su posterior análisis.

### **Análisis de fuentes de activación.**

El origen de las respuestas magnetocorticales fue estimado aplicando el I2 – Minimum Norm Estimate (MNE) en el dominio de frecuencia, se utilizó como modelo del cerebro una plantilla de la superficie cortical (con 3004 localizaciones dipolo) elaborada en el Montreal Neurological Institute (MNI) e implementada en SPM5. El mismo modelo cerebral del MNI se usó para calcular el modelo avanzado usando un prototipo de cabeza esférica. La solución inversa se estimó aplicando el I2 – MNE, con regularización Tikhonov estándar, al componente



Fourier de las partes reales e imaginarias del estímulo fijado a 10Hz. Posteriormente, se obtuvo la distribución en el cerebro de la densidad de la corriente provocada por el estímulo de 10 Hz, determinando la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las dos partes MNE de la transformada de Fourier.

### **Análisis estadístico.**

**1 -Puntuaciones SAM (Puntuaciones del cuestionario de respuesta del IAPS):** Se evaluaron las puntuaciones de valencia y arousal usando un ANOVA de medidas repetidas con la variable categoría de la imagen como factor intragrupo y la variable grupo (sujetos control y pacientes) como factor entre grupos. Se aplicó la corrección de grados de libertad de Greenhouse-Geisser en los casos en los que fue necesario. Los efectos debidos a la categoría de la imagen (agradable, desagradable o neutra) fueron analizados mediante el test Tukey HSD. Los resultados de estos procedimientos se expresan en valores medios junto a sus errores estándar. No evaluábamos la dominancia ya que esta dimensión parece tener una importancia y una consistencia mucho menor que las anteriores y estar altamente correlacionada con la dimensión valencia (Lang, Bradley y Cuthbert, 1997).

**2 -Respuesta magnetocortical:** Para mapear, las representaciones corticales de los efectos principales grupo/condición y la interacción grupo por categoría de imagen con respecto a las respuestas de los potenciales evocados ssVEF, los mapas de densidad de corriente derivados de MNE fueron sometidos a pruebas de permutación no paramétrica, usando test de control para los múltiples análisis de significación que surgen para cada uno de los 3004 dipolos del modelo cerebral MNI. Considerando las distribuciones de los valores F representativos de los efectos principal y de interacción, valores de F mayores de 26.4 (grupo), 5.62 (categoría de imagen), y 3.73 (grupo por categoría de imagen) se asociaron a una p de 0.05, respectivamente. Por lo tanto, solo los valores de F que fueron mayores que los valores críticos de F basados en la permutación, fueron mapeados en el modelo cerebral MNI para obtener regiones de interés (ROIs) para grupo, categoría de imagen, y efecto grupo por categoría de imagen.

Las amplitudes medias a través de los grupos dipolo de las ROIs que se asociaron con un efecto de categoría de imagen fueron analizadas utilizando



contrastes lineales y cuadráticos. Una relación lineal entre imágenes placenteras de alto arousal, neutras de bajo arousal y displacenteras de alto arousal indicaría un efecto valencia. Una relación cuadrática entre estas categorías de imágenes (displacenteras de alto arousal >> neutras << placenteras de alto arousal) indicarían un efecto arousal.

Finalmente, se llevaron a cabo, test Tukey HSD para comparaciones simples con el fin de explorar posibles diferencias entre imágenes de alto arousal placenteras e imágenes de alto arousal displacenteras. Los resultados de estos procedimientos se expresan en valores medios junto a sus errores estándar. A largo de los resultados aportamos los valores medios junto con sus errores estándar.

**3 -Correlatos clínicos de la respuesta magnetocortical.** Se llevaron a cabo análisis de regresión logística y de regresión lineal para investigar la existencia de asociaciones entre la actividad magnetocortical regional y las diferentes variables clínicas y características comórbidas. Las amplitudes medias en las ROI fueron estudiadas como variables dependientes en relación con las dimensiones afectivas, impulsivas y de personalidad (comorbilidad con otros trastornos de la personalidad) consideradas como variables independientes.

## RESULTADOS

---



## RESULTADOS

### Puntuaciones subjetivas en el cuestionario SAM del IAPS

No existieron diferencias entre los grupos de pacientes y controles respecto a las puntuaciones de arousal emitidas por los sujetos (interacción grupo por categoría de imágenes:  $F(2, 62) = 0.58$ ,  $p = .57$ ,  $\epsilon = .99$ , véase figura 1). No obstante, sí hubo un efecto principal de la categoría de imagen ( $F(2, 62) = 67.6$ ,  $p < .0001$ ,  $\epsilon = .99$ , véase figura 1), de manera que las imágenes placenteras (media =  $4.8 \pm 0.33$ ) y las imágenes displacenteras (media =  $6.7 \pm 0.21$ ) fueron puntuadas como más activadoras (mayor arousal) que las imágenes neutras (media =  $2.8 \pm 0.29$ ) por ambos grupos de pacientes y controles sanos. En general, las imágenes displacenteras fueron puntuadas como más activadoras (mayor arousal) que las placenteras (diferencia media =  $2.0 \pm 0.35$ ,  $p < .0001$ ) y las neutras (diferencia media:  $3.9 \pm 0.33$ ,  $p < .0001$ ). Las imágenes placenteras obtuvieron puntuaciones de arousal más elevadas que las neutras (diferencia media:  $1.9 \pm 0.33$ ,  $p < .0001$ ).

No hubo tampoco diferencias en el patrón de puntuación para **valencia** entre los dos grupos (interacción grupo por categoría de imagen:  $F(2, 62) = 1.9$ ,  $p = .17$ ,  $\epsilon = .74$ , véase figura 2). Sí hubo un efecto principal de categoría de imagen ( $F(2, 62) = 349.8$ ,  $p < .0001$ ,  $\epsilon = .74$ , ver figura 2), de manera que tanto pacientes como controles puntuaron las imágenes placenteras como las más agradables (media =  $7.5 \pm 0.16$ ), las imágenes neutras como menos agradables (media =  $5.2 \pm 0.07$ ), y las displacenteras como las menos agradables (media =  $2.4 \pm 0.15$ ). Todas las comparaciones entre las tres categorías de imágenes fueron significativas (placenteras/neutras diferencia media =  $2.3 \pm 0.18$ ,  $p < .0001$ ; placenteras/ displacenteras diferencia media =  $5.2 \pm 0.25$ ; neutras/displacenteras diferencia media =  $2.8 \pm 0.15$ ,  $p < .0001$ ).

A nivel global, las puntuaciones en el test IAPS indicaron que todos los sujetos, pacientes y controles, experimentaron el mayor arousal con las imágenes displacenteras y el menor con las imágenes neutras. También se comportaron por igual los dos grupos en cuanto a la atribución de valencia a las distintas imágenes, puntuando como agradables las imágenes placenteras y como desagradables las imágenes displacenteras.

### **Datos MNE de origen cortical**

La estadística no paramétrica de permutación de intensidad de las fuentes de corriente cortical (datos MNE) reveló grupos dipolo extensos en corteza occipital y corteza temporoparietal derecha, indicando un **efecto de la categoría de imagen** para todos los sujetos (permutation based  $F_{crit}=5.62$ ,  $p$  corregida  $< .05$ ;  $F_{max}$  in ROI = 26.8, figura 3).

La amplitud media de las regiones de interés (ROIs) en corteza temporoparietal derecha fue modulada por el arousal (contraste cuadrático:  $F(1, 33) = 39.3$ ,  $p < .0001$ ) y no por la valencia de las imágenes (contraste lineal:  $F(1, 33) = 0.6$ ,  $p = .81$ ). Las comparaciones individuales fueron significativas únicamente para las comparaciones entre imágenes displacenteras de alto arousal vs neutras de bajo arousal e imágenes placenteras de alto arousal vs neutras de bajo arousal (diferencia media placentera/neutra:  $4.3 \text{ nAm} \pm 0.78$ ,  $p < .0001$ ; diferencia media displacenteras / neutras:  $4.5 \text{ nAm} \pm 0.76$ ,  $p < .0001$ ), indicando por tanto que las imágenes de alto arousal producen mayor activación cortical en todas las regiones cerebrales que las imágenes neutras. No obstante, no se encontraron diferencias en las amplitudes ss-VEF generadas en las ROIs por las imágenes displacenteras y las placenteras, (diferencia media  $0.16 \pm 0.63$ ,  $p = .99$ ).

Además, otra región de interés relacionada con arousal (permutation based  $F_{crit} = 5.62$ ,  $p$  corregida  $< .05$ ;  $F_{max}$  in ROI = 17.1, figura 3) estaba también presente en el polo occipital del hemisferio izquierdo (contraste cuadrático.  $F(1, 33) = 17.0$ ,  $p < .0001$ ; contraste lineal:  $F(1, 33) = 0.24$ ,  $p = 0.63$ ).

Las comparaciones individuales sólo fueron significativas entre displacenteras de alto arousal vs neutras de bajo arousal y placenteras de alto arousal vs neutras de bajo arousal (diferencia media placentera/ neutra:  $5.8 \text{ nAm} \pm 1.6$ ,  $p < .01$ ; diferencia media displacentera / neutra:  $6.3 \text{ nAm} \pm 1.5$ ,  $p < .01$ ). Las imágenes de alto arousal tanto displacenteras como placenteras generaron las mismas amplitudes ss-VEF en esta región cerebral (diferencia media  $0.48 \pm 0.98$ ,  $p = .99$ ).

Al comparar por grupos, no se encontraron diferencias entre pacientes y controles en cuanto a las amplitudes generadas por las distintas categorías de imagen en las ROIs mencionadas (temporoparietal derecha y occipital izquierda).

Sin embargo, sí se encontró un potente efecto derivado del grupo en cuanto a la activación de la corteza orbitofrontal izquierda, que fue significativamente menor en el grupo de pacientes con TLP. Aunque no hubo efecto derivado de la interacción grupo por categoría de imagen, los pacientes TLP mostraron, en comparación con los controles, una menor actividad cerebral oscilatoria en la corteza orbitofrontal izquierda para todas las categorías de imágenes, lo que constituye un efecto principal de grupo por región cerebral (efecto principal de grupo  $F_{crit} = 26.4$ ;  $p$  corregida  $< .05$ ;  $F_{max}$  in ROI = 31.4, figura 4). La hipoactivación prefrontal izquierda en el grupo TLP no aparece asociada al arousal ni a la valencia de los estímulos y afecta por igual al procesamiento de todas las imágenes.

### **Correlaciones clínicas de la activación cerebral orbitofrontal**

El análisis multivariante de correlaciones demostró una fuerte asociación entre la disminución de la actividad orbitofrontal izquierda y la puntuación global en la escala GAF de funcionalidad ( $r = -0.63$ ,  $p < 0.01$ ), de forma que los pacientes con menores amplitudes generadas en área prefrontal izquierda presentan una puntuación de la GAF significativamente menor. La activación orbitofrontal izquierda también correlaciona significativamente y de manera inversa con la presencia comórbida de trastornos de la personalidad del cluster C, como se refleja en la correlación lineal de Spearman ( $r = -0.52$ ,  $p < 0.01$ ; a mayor número de criterios diagnósticos de cluster C menor actividad orbitofrontal) y también en la ecuación de regresión logística que se puede ver en la figura 5. La presencia de trastornos comórbidos del cluster C fue la variable clínica que mostró mayor influencia en la actividad orbitofrontal entre los pacientes con TLP ( $p < 0.01$ ).

No pudieron demostrarse asociaciones significativas entre las amplitudes de la activación cerebral prefrontal y otras variables clínicas como la impulsividad, la depresión, la ansiedad y la gravedad de los síntomas clínicos (no incluyendo en los mismos el grado de disfuncionalidad) (Tabla 1). La reducción de la actividad orbitofrontal no correlacionó tampoco con los años de evolución del trastorno (Figura 5).

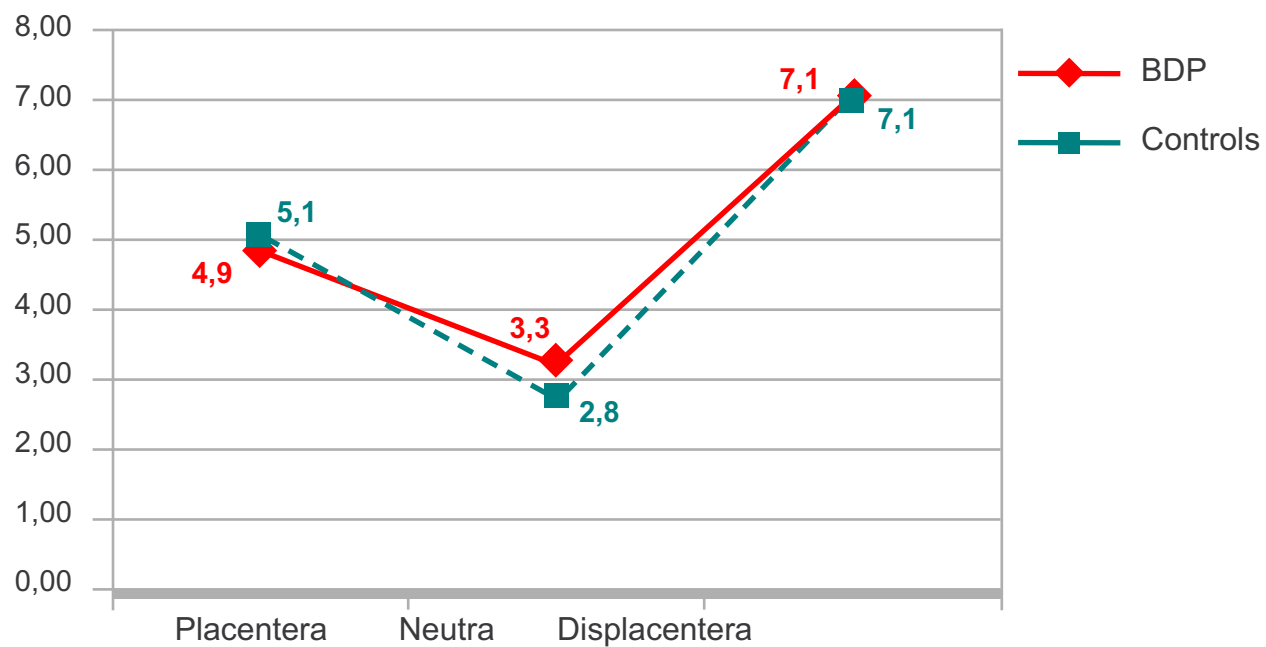


Figura 1: Medias estimadas de Arousal

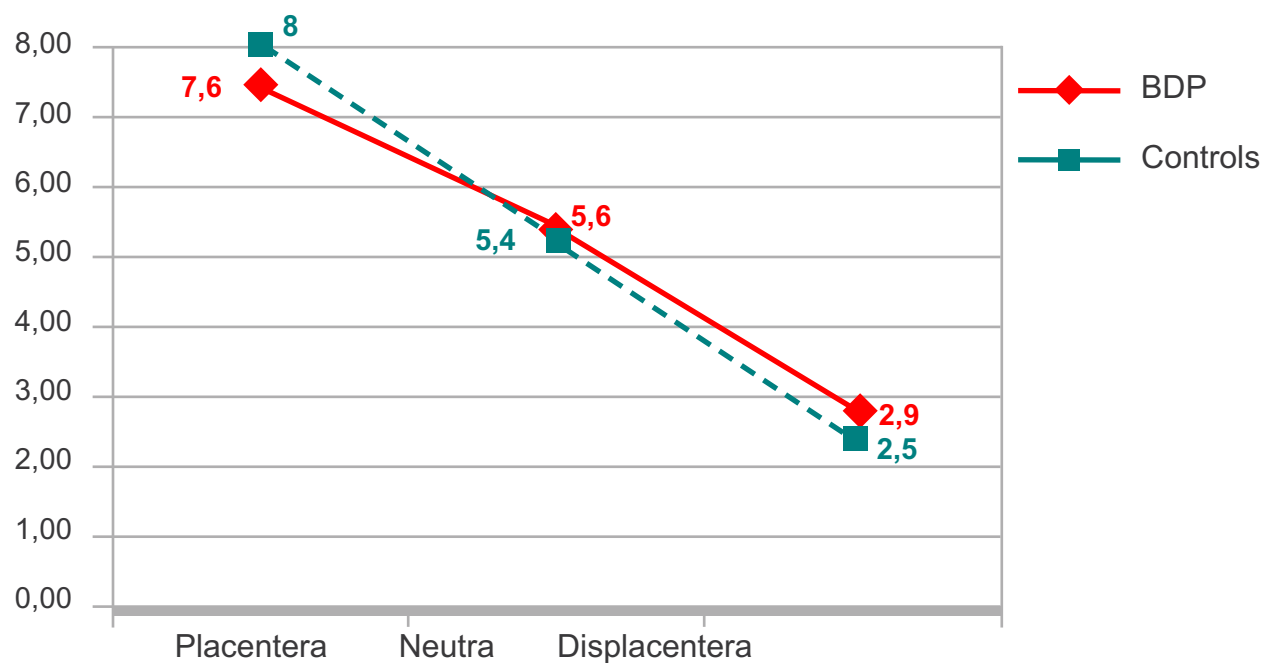


Figura 2: Medias estimadas de Valencia

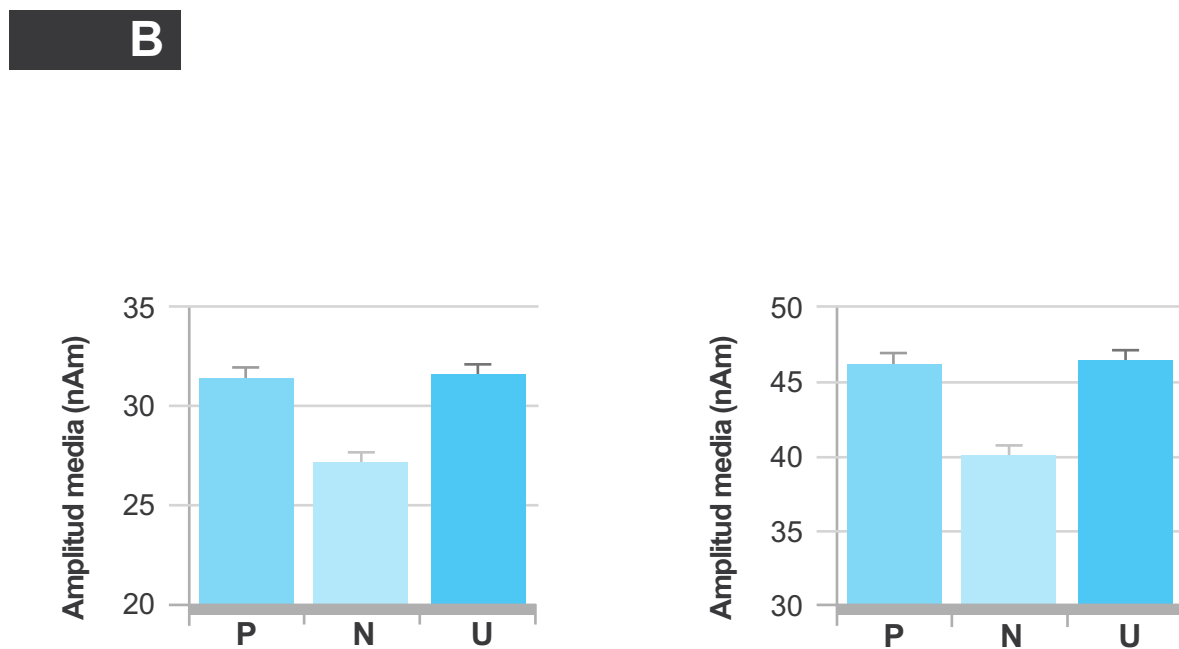
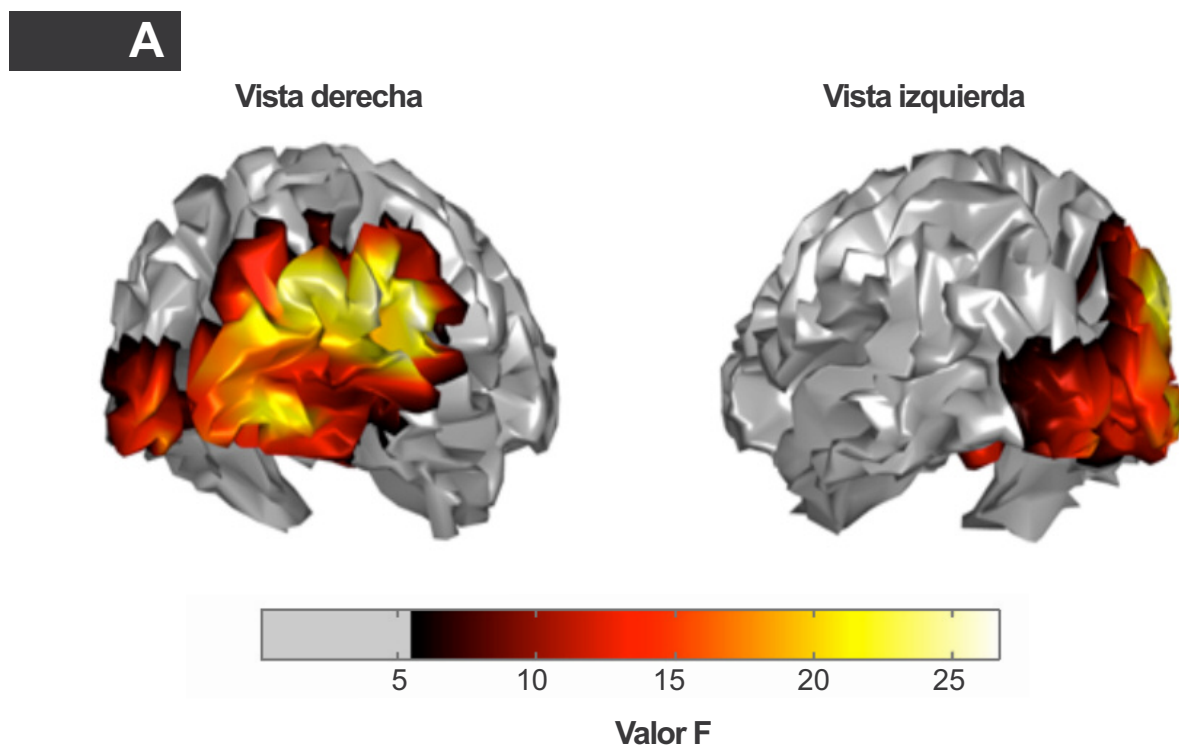


Figura: 3. Efecto principal de categoría de imagen



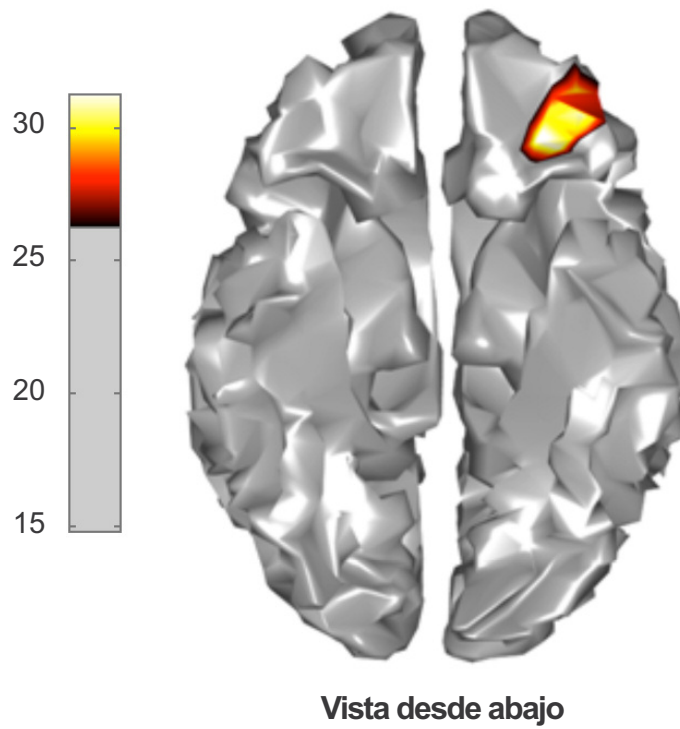
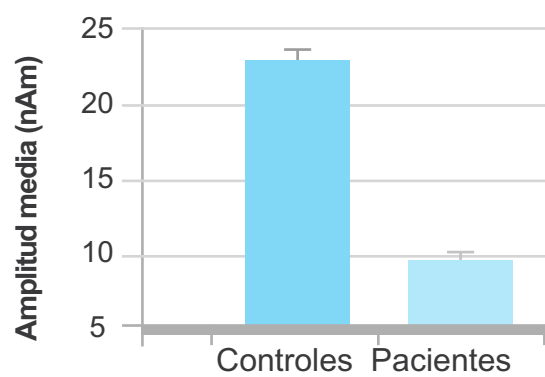
**A****B**

Figura 4: Efecto principal de grupo

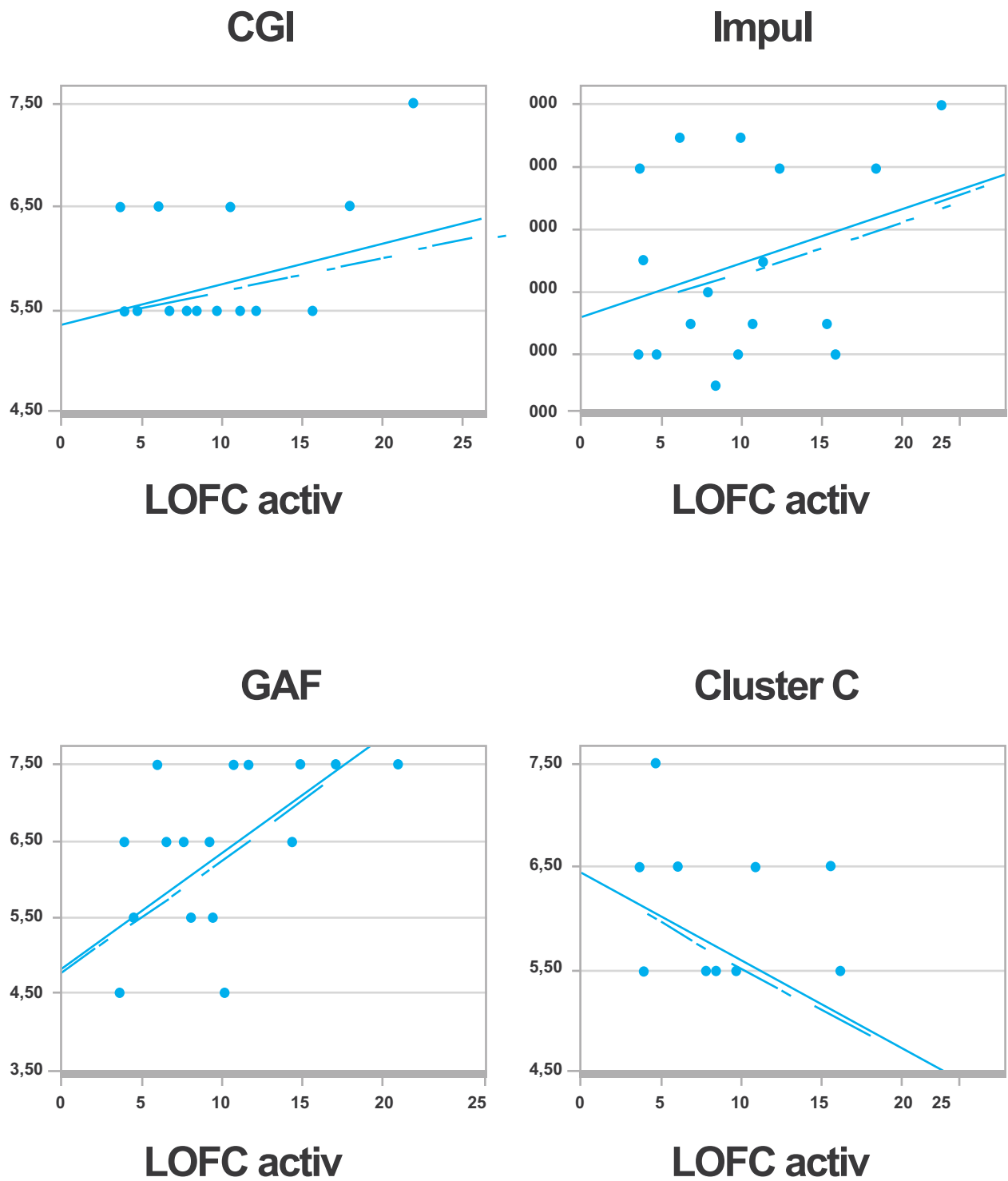


Figura 5: Modelo de regresión logística para las correlaciones clínicas de la actividad orbitofrontal izquierda.

- Observado
- Lineal.
- - Logístico

Variable dependiente: GAF							
Ecuación	R Square	F	df1	df2	sig	constant	b1
Lineal	,348	7,992	1	15	,013	51,927	,698
Logística	,335	7,572	1	5	,015	,019	,988

**Variable independiente:** LOFC activ

Variable dependiente Cluster C (No, Subumbral, Sí)							
Ecuación	R Square	F	df1	df2	sig	constant	b1
Logística	,415	6,844	1	3	,001	,026	,926

**Variable independiente:** LOFC activ

**Tabla 1:** Correlación lineal entre actividad orbitofrontal izquierda post-estimulación y variables clínicas.

			LOFCactivity	Duration	cgi	impuls	GAF	clusterC
Spearman's rho	LOFCactivity	Correlation Coefficient	1,000	-,053	,072	,235	,633"	-,526"
		Sig. (2-tailed)		,840	,784	,365	,006	,030
		N	17	17	17	17	17	17
	Duration	Correlation Coefficient	-,053	1,000	-,099	,168	,026	,092
		Sig. (2-tailed)	,840		,704	,520	,920	,726
		N	17	17	17	17	17	17
	cgi	Correlation Coefficient	,072	-,099	1,000	,382	,179	-,046
		Sig. (2-tailed)	,784	,704		,130	,492	,862
		N	17	17	17	17	17	17
	impuls	Correlation Coefficient	,235	,168	,362	1,000	,414	-,245
		Sig. (2-tailed)	,365	,520	,130		,098	,344
		N	17	17	17	17	17	17
	GAF	Correlation Coefficient	,633"	,026	,179	,414	1,000	-,616"
		Sig. (2-tailed)	,006	,920	,492	,098		,008
		N	17	17	17	17	17	17
	clusterC	Correlation Coefficient	-,526"	,092	-,046	-,245	-,616"	1,000
		Sig. (2-tailed)	,030	,726	,863	,344	,008	
		N	17	17	17	17	17	17

\*p<0,05 \*\*p<0,01

**Abreviaturas:**

**LOFC activ** (actividad en cortex orbitofrontal izquierdo tras estimulación con imágenes.)

**CGI** (Escala De impresión de mejoría clínica global); **GAF** (Escala de evaluación de la actividad global)

**Cluster C** (número de criterios de trastorno de personalidad de Cluster C en el SCID-II)

**impuls** (puntuación en la escala de impulsividad de Barrat)

## **DISCUSIÓN**

---



## DISCUSIÓN

El presente estudio estaba encaminado al hallazgo de aspectos particulares en la respuesta cerebral a los estímulos emocionales en los pacientes que padecen un trastorno límite de la personalidad, mediante el uso de una técnica como la MEG, especialmente apropiada para la medición de la dinámica funcional de dicha respuesta.

El TLP se caracteriza en esencia por presentar una intensa reactividad emocional que da lugar a la inestabilidad afectiva y a las conductas impulsivas típicas de estos pacientes. El sistema límbico, además de en el almacenamiento y recuperación de los recuerdos, juega un papel fundamental en la regulación de las emociones, por este motivo, el TLP se ha conceptualizado durante años como un trastorno de base fundamentalmente límbica, caracterizado por alteraciones en la regulación de la respuesta emocional de las áreas amigdalares e hipocámpicas, centrándose el interés de las investigaciones, en estudiar el volumen y a la activación de dichas áreas.

Diferentes estudios de neuroimagen funcional realizados en pacientes con trastorno límite de la personalidad tras estimulación emocional han demostrado mayor activación de la amígdala especialmente tras estímulos negativos o recuerdos traumáticos (Donegan 2003; Herpertz, 2001; Driessen 2004).

Sin embargo, trabajos más recientes han puesto de manifiesto que la disregulación emocional basal de los pacientes con este trastorno podría tener también su origen en anomalías del funcionamiento de áreas corticales, en particular de las áreas prefrontales. La corteza prefrontal, encargada del procesamiento complejo de la información, se considera fundamental para el control cognitivo del comportamiento, el control de la impulsividad y la regulación de las emociones, todas ellas, áreas de funcionamiento severamente afectadas en el TLP.

Así, diferentes estudios con RMNf y con tensor de difusión han mostrado alteraciones en la activación de áreas prefrontales (Silbersweig, 2007; Minzenberg, 2007; Koenigsberg, 2009; Lang, 2011) y en la conectividad de los tractos cíngulo-prefrontales (Grant, 2007; Rusch, 2007; Tajima, 2010).

Con estos presupuestos, la utilización de una técnica con una alta resolución espacial y temporal como la MEG debería permitirnos acceder al recorrido

temporal del estímulo a lo largo del cerebro, tanto en su trayectoria como en el perfil de intensidad de la respuesta. El objetivo de nuestro estudio era comparar la actividad magnética oscilatoria (respuestas ss-VEF), en dos grupos diferentes, pacientes y controles, y en diferentes regiones cerebrales, tras la estimulación con imágenes de alta y de baja activación (arousal) emocional, tomadas de un sistema internacional estandarizado, el IAPS.

Los campos de activación magnética se manifiestan de una manera parecida a los potenciales evocados, permitiendo al igual que estos una medición ajustada de la actividad cortical evocada por el estímulo y una localización precisa de las fuentes corticales de la activación. Por ello la MEG ofrece una mayor inmediatez que la RMNf y que el SPECT, lo que la hace una técnica especialmente apropiada para la medición de los componentes temporales y dinámicos de la activación cerebral, convirtiéndola en una herramienta de elección para el estudio de anomalías en la reactividad emocional y conductual, como ocurre en los trastornos inestables e impulsivos de la personalidad.

Los potenciales medidos mediante la MEG (VEFs/ VEPs) representan actividad cerebral oscilatoria que presenta una relación estable en el tiempo respecto al estímulo que la origina y que se genera mediante mecanismos similares a los potenciales evocados tempranos, como los complejos P1-N1-P2 (Moratti et al., 2007). Sin embargo, los potenciales ss-VEF se caracterizan por presentar cocientes señal/ruido muy elevados, que son la base para una mejor localización de las fuentes de la actividad cerebral a partir de mapas topográficos de flujo magnético.

Las amplitudes de las respuestas ss-VEF/VEP están moduladas por la atención (Morgan et al., 1996; Müller et al., 2000; Müller et al., 2002) de modo similar a las amplitudes P1/ N1 (Müller et al., 2000; Hillyard y Anllo-Vento, 1998), los potenciales ss-VEF/ VEP reflejan probablemente mecanismos de ganancia sensorial que guían el flujo de información en sistemas sensoriales corticales (Moratti et al., 2007).

Partiendo de estas premisas, el objetivo de nuestro estudio, era probar la hipótesis de que en el trastorno límite de la personalidad se darían dos componentes anómalos:

- 1) un aumento anormal de la activación tras la estimulación emocional en áreas corticales relacionadas con el procesamiento sensorial de la información, en particular las áreas temporales y occipitales.

2) una disminución anormal de la activación cerebral en regiones prefrontales provocada como respuesta a la estimulación.

Comparando pacientes y controles sanos se aspiraba a mostrar esta dualidad del trastorno, que presentaría hiperactivación emocional ( límbica) a la vez que hipoactivación conceptual (prefrontal) que sostiene las hipótesis de la desconexión amígdala-prefrontal propuesta por New para la fisiopatología del TLP (New et al.,2007).

Este grupo, fue el primero en examinar la relación entre regiones prefrontales y amígdala en el TLP. La idea de que el córtex prefrontal controla e inhibe la amígdala y otras estructuras límbicas fue propuesta hace años (Mc Lean, 1955). Diferentes estudios experimentales en ratones y primates apoyan esta hipótesis. Se sabe que en primates, la lesión en PFC lateral causa una pérdida de inhibición en tareas de atención (Dias et al., 1996) y que lesiones en OFC de estos animales se traducen en una pérdida del control inhibitorio en el procesamiento “afectivo” y en un incremento de la agresividad (Izquierdo et al., 2005).

En seres humanos diferentes estudios de neuroimagen funcional han analizado la relación entre la amígdala y la región prefrontal, examinando los coeficientes de correlación entre la actividad de ambas estructuras, sugiriendo la existencia de una correlación significativa. La mayoría de estos estudios se hicieron en sujetos sanos y la dirección de esta correlación ha sido inconsistente ya que los resultados son variables y algunos estudios muestran correlaciones positivas entre región prefrontal y amígdala (Pezawas et al, 2005) mientras otros muestran correlaciones negativas (Hariri et al., 2003).

Estudios en sujetos con trastornos afectivos, en concreto con depresión unipolar (Drevets et al., 1992) y en pacientes con TEPT (Shin et al., 2005) han reportado la existencia de una correlación negativa entre PFC medial y amígdala en pacientes pero no en controles, sugiriendo que este acoplamiento podría darse sólo en condiciones de psicopatología.

Algunos estudios sugieren que la serotonina juega un papel importante en la conectividad moduladora entre PFC y amígdala ya que se ha visto que sujetos portadores del alelo corto del gen transportador de la serotonina muestran



mayor acoplamiento OFC-amígdala durante la visión de imágenes emocionales que aquellos que solo son portadores del alelo largo (Hariri et al., 2006; Pezawas et al., 2005). Por este motivo y por la existencia de múltiples trabajos que reportan alteraciones en la función serotoninérgica, en concreto respuestas serotoninérgicas disminuidas (Coccaro, 1989) de los pacientes con trastornos de la personalidad impulsivos- agresivos, New y su grupo sugieren que la disregulación emocional característica de los pacientes con TLP se debería a una deficiente conexión entre áreas límbicas y áreas prefrontales y estudian como es esta conexión en estado basal y cual es el efecto de un agente serotoninérgico, la meta-cloropiperazina (m-CPP), en dicha conexión amígdala-prefrontal.

Como resultados reportan que en los controles se observa tanto en reposo como tras estimulación con meta-cloropiperazina (m-CPP) una estrecha correlación entre activación prefrontal, en concreto orbitofrontal, y amígdala ventral derecha frente a estímulos aversivos, de manera que según aumenta la activación amigdalar aumenta la activación prefrontal moduladora y plantean que este estrecho acoplamiento, podría ser la base neural de la modulación de la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos.

Sin embargo en los pacientes con TLP no se observa una correlación significativa entre amígdala y región orbitofrontal lo que sugeriría la existencia de una desconexión entre OFC y amígdala, que podría explicar las dificultades para la modulación de la respuesta de la amígdala ante estímulos aversivos en los pacientes con TLP.

De acuerdo con esta hipótesis de la desconexión amígdala-prefrontal, los pacientes con TLP se caracterizarían por no seguir el patrón lineal típico de correlación entre la estimulación límbica y la activación prefrontal presente en la población sana. Por el contrario, en estos pacientes la estimulación amigdalar intensa conllevaría un bloqueo de la activación de las áreas prefrontales. Esta insuficiente respuesta córtico-prefrontal sería congruente con la hipótesis clásica que postulaba la existencia de una insuficiencia cognitiva intelectual como causa de las conductas agresivas impulsivas. De acuerdo a esta idea, el procesamiento intelectual y conceptual de los estímulos emocionales es deficiente en los sujetos impulsivos, lo que da lugar a reacciones conductuales súbitas y en cortocircuito.

La disfunción frontal se ha relacionado con un fallo de la inhibición del comportamiento en respuesta a emociones (Goldstein et al., 2007) y como hemos mencionado, está avalada por diferentes estudios funcionales que sugieren la existencia de una desconexión entre áreas prefrontales y límbicas en los pacientes límite (New et al., 2007; Silbersweig et al., 2007).

Varios estudios de neuroimagen estructural en pacientes con TLP han mostrado la existencia de una pérdida neuronal específica en córtex orbitofrontal pero no en amígdala o hipocampo, de manera que sostienen la idea de que existiría una hipoactivación orbitofrontal general en los pacientes con trastorno límite. Así el grupo de Chanen (2008) reporta la existencia de disminuciones de volumen a nivel orbitofrontal en adolescentes con TLP de reciente diagnóstico. Los autores sugieren que las pérdidas de volumen reportadas por otros estudios a nivel de amígdala e hipocampo de adultos con TLP podrían producirse a lo largo de la evolución del trastorno mientras que la alteración a nivel prefrontal estaría presente ya desde el inicio de la enfermedad.

Estudios de RMN con tensor de difusión han mostrado también anormalidades en la integridad de la sustancia blanca en el córtex frontal inferior de los pacientes con trastorno límite (Rüsch et al., 2007; Carrasco et al., 2012).

La RMN con tensor de difusión es una técnica de neuroimagen estructural que permite detectar alteraciones sutiles de la sustancia blanca in vivo, determinando el grado en que la organización del tejido celular ha perdido su integridad normal. Esta técnica se basa en el intercambio de magnetización entre los protones que forman parte del agua libre y los que forman parte del agua ligada a macromoléculas. En la sustancia blanca, la difusión perpendicular a la dirección de los axones se encuentra restringida debido a la vaina de mielina y la membrana celular, de manera que la difusión es mayor a lo largo del recorrido del axón que perpendicular a él. Esta característica de la difusión se denomina fracción de anisotropía (FA). Unos índices de anisotropía altos indican mayor direccionalidad y coherencia de los tractos fibrosos, mientras que una baja anisotropía indica menor direccionalidad y mayor movimiento aleatorio del agua en todas las direcciones medidas. De manera que los procesos patológicos que hacen disminuir el número de macromoléculas, en especial las membranas de axones y la mielina, causaran disminución de la anisotropía que se traduce en un descenso de la conectividad cerebral que afecta al flujo de las respuestas al estímulo entre las distintas áreas cerebrales.

En un estudio realizado con RMN con tensor de difusión en pacientes diagnosticados de TLP se objetivó la existencia de una disminución de la FA en región anterior y rodilla del cuerpo calloso y en sustancia blanca frontal, estas anomalías en la sustancia blanca podrían explicar la dificultad de las áreas prefrontales para activarse adecuadamente en respuesta a los estímulos visuales emocionales (Tajima, 2010; Carrasco et al., 2012).

Se ha sugerido, que la corteza del cíngulo anterior podría ser la responsable de llevar la información emocional desde áreas límbicas a áreas frontales (Chiu et al., 2008). En este sentido, es interesante destacar que algunos estudios han puesto de manifiesto la existencia de anomalías en la corteza cingulada de los pacientes con trastorno límite. En esta línea un estudio con PET usando el transportador de serotonina como radiotrazador, demostró una actividad disminuida en cíngulo anterior en pacientes límite comparados con controles (Frankle et al., 2005).

También el grupo de Whittle (2009), reportó una disminución del volumen del CCA izquierdo en pacientes adolescentes con trastorno límite que correlacionó con las conductas suicidas y la impulsividad, lo que sugeriría que las anomalías volumétricas tempranas del CCA en el curso del TLP pueden estar relacionadas con el correlato clínico de la enfermedad. Un estudio posterior encuentra correlación entre la gravedad de los síntomas del TLP y la pérdida de volumen de materia gris en a nivel de CCA dorsal (Niedtfeld et al., 2013). Un estudio utilizando RM con tensor de difusión, objetiva la existencia de una disminución de la conectividad estructural interhemisférica a nivel de CCA en el grupo de pacientes límite en comparación con un grupo control (Rush et al., 2010).

Los resultados de nuestro estudio indican que los estímulos visuales con alto arousal generan mayores respuestas ss-VEF en córtex occipital y temporoparietal que los estímulos neutros con bajo arousal tanto en pacientes como en controles sanos. Esto podría reflejar una mayor selectividad sensorial, a los estímulos motivacionalmente significativos en la corteza sensorial visual en ambos grupos. Estos datos estarían en la línea de los estudios realizados previamente respecto a modulación ss-VEF/ VEP usando imágenes del IAPS (Moratti et al., 2004; Keil et al., 2003; Kemp et al., 2003, Kemp et al., 2004).

Al comparar por grupos, no se encontraron diferencias entre pacientes y controles en cuanto a las amplitudes generadas por las distintas categorías de imagen

en las ROIs mencionadas (temporoparietal derecha y occipital izquierda). Por lo tanto, nuestra hipótesis original sobre la existencia de una excesiva modulación arousal de la respuesta ss-VEF, es decir, de un aumento anormal de la activación frente a estímulos emocionales en los pacientes con trastorno límite, no ha podido ser demostrada en este estudio.

Sin embargo, si se observó una disminución significativa, de la actividad electromagnética en la corteza orbitofrontal izquierda en el grupo de pacientes respecto a los controles sanos para todas las categorías de imágenes como se refleja en el efecto principal de grupo (ver resultados y figura 4).

Esta disminución de la actividad electromagnética en corteza orbitofrontal, es concordante con los datos obtenidos en estudios previos con PET y RMNf en pacientes límite que objetivaban hipofrontalidad a nivel de córtex orbitofrontal y cíngulo anterior (De la Fuente, 1997; Soloff, 2000).

Estos resultados también son congruentes con los de estudios neuropsicológicos que señalan la existencia de alteraciones de las funciones ejecutivas en el TLP, especialmente en los procesos de recuperación de memoria inmediata y diferida, memoria de trabajo, atención sostenida y velocidad de procesamiento, fluidez verbal, control de impulsos, flexibilidad cognitiva, abstracción y planificación, patrón que sugiere la existencia de una alteración a nivel prefrontal (Arza et al., 2009).

Podríamos especular que la hipoactivación observada en el córtex orbitofrontal de los pacientes de nuestro estudio podría ser consecuencia de la existencia de una desconexión límbico-frontal.

La hipoactivación orbitofrontal no aparece asociada al arousal provocado por las distintas imágenes, puesto que aparece también ante las imágenes neutras, que provocaron en los mismos sujetos una activación (arousal) significativamente menor que las imágenes placenteras y displacenteras. Esta hipoactivación estaba presente para imágenes con alto y bajo arousal emocional como se refleja en la falta de una interacción de grupo por categoría de imagen, lo que apuntaría a la existencia de una hipofunción orbito-frontal general en el TLP, independiente del arousal del estímulo procesado.

En este sentido los resultados de nuestro estudio no concuerdan con otras investigaciones realizadas con RMNf (Silbersweig et al., 2007) que demuestran una pérdida de activación frontal solamente en relación con emociones negativas. Silbersweig y su grupo, estudian la modulación frontal inhibitoria en el TLP mediante un paradigma go/ no-go asociado a un contexto de imágenes emocionales y neutras del IAPS. Este estudio revelaba una reducción de la actividad prefrontal ventromedial en los pacientes TLP en relación con las imágenes displacenteras y con los estados emocionales negativos pero no en respuesta a estados afectivos neutros o placenteros. Esta discrepancia podría explicarse por las diferentes condiciones experimentales de ambos estudios, dado que el rendimiento psicomotor que se evalúa en los test de rendimiento continuo o test go/no go, podría estar asociado con patrones de activación prefrontal distintos a los generados por pruebas cognitivas y de procesamiento sin necesidad de respuesta motora (Meares et al., 2005; Ruchow et al., 2008).

En contraste con lo observado en la región prefrontal, la activación de las áreas temporo-parietales y occipitales sí fue sensible al arousal, de manera que se producían unos potenciales de mayores amplitudes en respuesta a las imágenes placenteras y displacenteras que frente a imágenes neutras tanto en regiones temporales como en occipitales y tanto en pacientes como en controles.

Por lo tanto, mientras las regiones de naturaleza más sensorial (occipital y temporo-parietal) se activan especialmente ante los estímulos con carga emocional, la región prefrontal, de naturaleza más procesadora y cognitiva, no se activa adecuadamente frente al arousal emocional.

No se ha encontrado en este estudio una relación entre la hipoactividad prefrontal de los pacientes con TLP y la valencia afectiva de los estímulos provocadores, encontrándose una deficiente activación orbitofrontal tanto en respuesta a los estímulos placenteros como displacenteros.

Sería importante señalar el hecho de que considerar el TLP como un síndrome deficitario a nivel prefrontal, cognitivo, nos obligaría a reconsiderar las estrategias psicoterapéuticas y las consideraciones socio-legales de estos pacientes.

A diferencia de lo ocurrido con el arousal, esta respuesta inespecífica ante la valencia se encontró también en el área temporo-parietal y occipital. Así, los

potenciales cerebrales generados en las áreas sensoriales de los pacientes con TLP por los estímulos emocionales son más intensos que los generados por estímulos visuales no emocionales (neutros), pero no difieren entre estímulos emocionales placenteros o displacenteros. Esto va en la línea de los hallazgos de estudios previos como el de Donegan y su grupo (2003) que utilizando como paradigma caras con expresiones faciales neutras y de emociones observaron una mayor actividad, objetivada mediante RMNf, en la amígdala izquierda en los pacientes TLP en respuesta a caras con expresión emocional, independientemente de su valencia específica.

Sin embargo otros estudios han encontrado una mayor activación amigdalar en los pacientes con TLP, únicamente ante estímulos emocionalmente aversivos (Herpertz, 2001).

Es importante resaltar que los estímulos que proveen las imágenes del IAPS no son simplemente colores o manchas, sino que se trata de imágenes complejas e integrativas. Los estímulos neutros de bajo arousal del IAPS contienen imágenes de caras o de lugares públicos, que tienen en todo caso un significado social y son susceptibles de evocar procesamiento cognitivos automáticos. Por ello, a pesar de tener un bajo arousal emocional, estas imágenes neutras conllevan una necesidad de procesamiento cognitivo prefrontal sustancial, lo que podría contribuir a la similitud de los resultados de activación prefrontal entre imágenes emocionales y neutras. Similitud que no se da en la activación parieto-temporal y occipital, regiones más sensoriales que cognitivas, en las que las imágenes emocionalmente cargadas, evocan una mayor activación que las imágenes neutras.

Por lo tanto, de los datos de este estudio no podemos concluir si la hipoactivación en el córtex orbitofrontal izquierdo refleja una disfunción general o si está asociada a estímulos emocionales/sociales. Los futuros estudios deberían incluir tableros o formas geométricas sin significado para determinar si la hipoactivación de la corteza orbitofrontal izquierda también ocurre en estas condiciones.

Los pacientes se comportaron como los controles en cuanto a la activación de todas las áreas cerebrales con excepción del área prefrontal orbitofrontal izquierda. La activación fue mayor frente a imágenes emocionales que frente a imágenes neutras en ambos grupos, pero no fue mayor en los pacientes con TLP como se hubiera esperado a raíz de las hipótesis iniciales. Por tanto, en el nivel

cortical que puede ser registrado por la técnica utilizada no se encontraron indicios de una hipersensibilidad cerebral a las emociones en los pacientes con TLP. No obstante, esto no es incompatible con la posibilidad de que exista una hiperactivación reactiva a las emociones en regiones subcorticales y límbicas tal cómo indican otros estudio con RMNf en el TLP (Herpertz, 2001; Donegan, 2003; Koenisberg, 2009; Niedtfeld, 2010).

Los pacientes de nuestro estudio mostraban modulación arousal normal en corteza occipital y temporoparietal utilizando imágenes similares del IAPS. Este dato sigue la línea de los estudios que muestran volúmenes normales de la amígdala en los pacientes límite y los que sugieren que la modulación arousal ss-VEF es probablemente debida a una modulación top down desde la amígdala (Sabatinelli et al, 2005) y/o circuitos atencionales de la corteza fronto-parietal (Moratti et al, 2004)

La modulación arousal normal en la corteza occipital/ temporoparietal de los pacientes límite se acompañaba en nuestro estudio de puntuaciones subjetivas normales de las imágenes emocionales (evaluada mediante el SAM). Ambos grupos, pacientes y controles puntuaban las imágenes de forma similar y conforme a los datos normativos del IAPS. Las imágenes placenteras eran puntuadas como más agradables, seguidas de las imágenes neutras y las imágenes displacenteras eran evaluadas como las más desagradables. Las imágenes placenteras y displacenteras obtenían mayores puntuaciones para la dimensión arousal en comparación con las imágenes neutras, siendo las imágenes displacenteras las que obtenían mayores puntuaciones de arousal.

El único estudio realizado con magnetoencefalografía en pacientes con TLP que hemos encontrado en la literatura es el de Merkl y su grupo (2010), que evalúan las respuestas comportamentales a estímulos visuales y durante una tarea de discriminación emocional en un grupo de pacientes con TLP frente a un grupo de controles. Las fuentes de activación regional se obtenían en dos regiones de interés, las áreas temporal y occipital, áreas consideradas también de interés en nuestro estudio. En los pacientes con TLP se observaron amplitudes significativamente menores en la región occipital derecha posterior independientemente del tipo de estímulo visual o de la categoría de la expresión facial, esto difiere de los resultados de nuestro estudio que no encuentra diferencias de activación en este área.



A diferencia de otros estudios previos con RMNf o PET en pacientes con TLP (New et al., 2007; Silbersweig et al., 2007; Rüsç et al., 2007) que no encontraron correlaciones de la disfunción prefrontal con parámetros clínicos ni con el deterioro funcional, en nuestro estudio aunque no se encontraron asociaciones de la disminución de la actividad orbitofrontal con dimensiones clínicas concretas ni con la severidad global de los síntomas (Figura 5), sí se ha podido demostrar la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre actividad magnética oscilatoria orbitofrontal y el grado de limitación funcional del trastorno ya que se objetivó una fuerte asociación entre la disminución de la actividad orbitofrontal izquierda y la puntuación global en la escala GAF de funcionalidad de forma que los pacientes con menores amplitudes generadas en área prefrontal izquierda presentan una puntuación de la GAF significativamente menor.

La funcionalidad medida mediante la escala GAF evalúa la capacidad de los pacientes para tareas sociales y ocupacionales más que la severidad de los síntomas. Las puntuaciones bajas en dicha escala reflejan aspectos como pérdida de iniciativa, pérdida de habilidades sociales y aumento de la ansiedad social, todos ellos aspectos relacionados con la inhibición del comportamiento.

Nos parece importante destacar que en muchas ocasiones, parece existir en los pacientes con TLP, una disociación entre lo clínico, lo sintomático frente a lo funcional. Así, aunque estudios de seguimiento a 10 años han demostrado que casi la mitad de los pacientes diagnosticados no presentan criterios clínicos de TLP, estudio recientes sugieren que sólo el 50 % de los pacientes alcanza un nivel aceptable de funcionamiento social y vocacional (Zanarini et al., 2010 y Zanarini et al., 2012).

La alteración funcional en el TLP ha sido atribuida normalmente a las hospitalizaciones repetidas, las conductas autolesivas y suicidas, las dificultades para las relaciones interpersonales y las dificultades para mantener un empleo estable (Conklin y Westen, 2005). Sin embargo, mientras que la inestabilidad afectiva y conductual mejoran con el tiempo y la remisión sintomática (definida como no cumplir más de dos criterios al menos durante un año; Gunderson et al., 2011) aparece en un porcentaje elevado de pacientes, la recuperación funcional no se consigue en la mayoría de los pacientes y hay estudios que reportan que después de 10 años de seguimiento solo el 25% de los pacientes con TLP tienen un empleo a tiempo completo y más del 40 % están recibiendo algún tipo de ayuda económica por su discapacidad (Gunderson et al., 2011).



La activación orbitofrontal izquierda también correlacionó significativamente y de manera inversa con la presencia comórbida de trastornos de la personalidad del cluster C evaluado mediante el SCID II de manera que a mayor número de criterios diagnósticos de los trastornos del cluster C menor actividad orbitofrontal (figura 5). De hecho, la presencia de trastornos comórbidos del cluster C fue la variable clínica que mostró mayor influencia en la actividad orbitofrontal entre los pacientes con TLP.

Sabemos que el TLP se diagnostica con mucha frecuencia en asociación con otros trastornos de la personalidad (McGlashan et al., 2000). La comorbilidad más frecuente se ha demostrado con los trastornos dependiente y antisocial de la personalidad (McGlashan, 2005). Diferentes estudios han puesto de manifiesto que el resultado funcional global de los pacientes con TLP a largo plazo podría estar relacionado no sólo con la persistencia de los síntomas más característicos del TLP, sino también con la presencia de rasgos y criterios de otros trastornos del eje II (Kvarstein y Karterud, 2013). La comorbilidad con el trastorno de la personalidad evitativo es la que se ha relacionado con peores niveles de funcionamiento en los diferentes estudios (Nysæter and Nordahl, 2012; Kvarstein y Karterud, 2013).

Es importante tener en cuenta que algunos de los rasgos característicos de los trastornos del Cluster C como la dependencia, la evitación, preocupación permanente por su seguridad y el retraimiento forman también parte las características clínicas de muchos pacientes con TLP y contribuyen de manera notable a sus dificultades para el funcionamiento social y laboral. Estos síntomas de tipo ansioso-inhibitorio contribuyen en gran medida a las dificultades para el funcionamiento de los pacientes con TLP. Esto probablemente podría explicar la asociación entre las puntuaciones bajas en la escala GAF y la existencia de criterios comórbidos de trastornos de personalidad del Cluster C en nuestros pacientes.

La inseguridad y las acusadas dudas sobre si mismos que presentan con frecuencia estos pacientes, les llevan a apegarse a cualquiera que encuentren y a anular cualquier remanente de autonomía e individualidad. En este sentido Gunderson (2002) considera que todos los criterios diagnósticos del DSM IV para el diagnóstico del trastorno podrían resumirse en uno solo: “la intolerancia a la soledad”, una soledad que se experimenta como una aterradora pérdida del yo (sentimientos de vacío) de la que la persona con TLP puede defenderse mediante

la acción (esfuerzos desesperados por evitar el abandono) o distorsionando la realidad (ideas paranoides transitorias y síntomas disociativos). La soledad puede atenuarse mediante el uso de objetos transicionales o buscando a otra persona que ofrezca evidencia tranquilizadora de que cuidará al paciente con TLP. El miedo al abandono es un aspecto común del TLP con el trastorno dependiente de la personalidad, la diferencia es que ante la amenaza de abandono el paciente límite reacciona con sentimientos de vacío, rabia y exigencia, mientras que el dependiente reacciona con un aumento del apaciguamiento la sumisión y busca con urgencia una relación de sustitución que le proporcione cuidado y apoyo. La evitación y el retraimiento son características comunes del TLP y el trastorno evitativo de la personalidad, que evitan las relaciones estrechas por temor al rechazo y a la desaprobación.

Además hay que señalar que la SCIDII evalúa los diez trastornos de personalidad incluidos en el Eje II del DSM-IV, así como el trastorno depresivo de la personalidad y el trastorno pasivo-agresivo de la personalidad, incluidos en el apéndice B del DSM-IV de "Criterios y ejes propuestos para estudios posteriores". Por lo tanto, entre los trastornos del Cluster C que correlacionan con la disminución de la actividad frontal inhibitoria estaría incluido el trastorno depresivo de la personalidad.

Estudios recientes reportan la presencia de depresión atípica comórbida en más del 27 % de los pacientes diagnosticados de TLP (Gremaud-Heitz et al. 2014), lo que sugiere que la depresión es un síntoma fundamental en el TLP que se confunde a menudo como trastorno depresivo de la personalidad ya que es muy difícil establecer los límites entre los estados crónicos de depresión atípica y las características de personalidad depresiva. Además en el citado estudio, la presencia de depresión atípica correlacionaba con síntomas ansioso-inhibitorios y problemas interpersonales. La depresión afecta al funcionamiento global de los pacientes, reduce la motivación y aumenta el miedo y la inseguridad en las relaciones interpersonales. En nuestro estudio, nosotros descartábamos la presencia de un episodio depresivo mayor en nuestra muestra mediante la SCID I y exigíamos una puntuación menor de 12 en la escala de Hamilton para la depresión, pero puede que los síntomas de depresión atípica estuvieran presente de forma subumbral contribuyendo a alterar la funcionalidad de los pacientes.

Esta depresión subclínica o menor, está presente en algunos pacientes con TLP, este subgrupo de pacientes presentaría mayor tendencia a la evitación, a la

dependencia, al aislamiento social, menor autoestima y mayor sentimiento de incapacidad. A la vista de los resultados de nuestro estudio cabe preguntarse si esta vivencia de incapacidad podría estar relacionada con un déficit de la función prefrontal y con carencias cognitivas vivenciadas por el paciente y si esta podría ser una clave para identificar subgrupos de pacientes límite con disfunciones neurobiológicas específicas.

Cabe destacar, que en un estudio posterior a esta tesis, realizado en la misma muestra de pacientes, se objetivó la existencia de una correlación inversa entre la actividad orbitofrontal izquierda y las puntuaciones en el Inventario de Depresión de Beck (DBI), las puntuaciones en la escala de Distimia de Cornell y el número de criterios para trastorno depresivo de la personalidad (Díaz- Marsá et al. 2011), lo que sugiere la existencia de una relación entre el funcionamiento anormal de áreas orbitofrontales y la presencia de sintomatología afectiva en estos pacientes.

Las conclusiones de nuestro estudio se ven limitadas por el tamaño relativamente pequeño de la muestra, aunque el tamaño muestral fue suficiente para detectar diferencias de grupo respecto a la actividad magnetocortical, este podría ser demasiado pequeño para detectar correlaciones entre disfunción regional cerebral y características clínicas concretas del trastorno más allá de la puntuación en la escala GAF y comorbilidad con criterios del Cluster C. Sólo futuros estudios realizados sobre muestras más amplias podrán clarificar el correlato clínico de los hallazgos cerebrales. Además, nuestra muestra probablemente representa un subgrupo de pacientes con TLP con grave deterioro interpersonal y profesional que no pueden ser extrapolados a toda la población de pacientes con TLP.

Las conclusiones clínicas también estarían limitada por el hecho de que la MEG aporta información estrictamente cortical y áreas importantes relacionadas con la conexión frontolímbica tales como la amígdala, la corteza cingulada y otras estructuras córtico-subcorticales no pueden ser diferenciadas con esta técnica. Por lo tanto todas las interpretaciones clínicas deben ser prudentes respecto a la implicación de los diferentes circuitos neuronales.

Las conclusiones de nuestro estudio podrían estar también limitadas por la influencia de la inestabilidad afectiva de los pacientes límite. Aunque los pacientes

estaban clínicamente estables en el momento del estudio, este tipo de pacientes se caracteriza por una marcada inestabilidad afectiva incluso de un día a otro. Además diagnósticos comórbidos frecuentes en la mayoría de los pacientes límite podrían afectar parcialmente a los resultados por lo que serán necesarios análisis adicionales que incluyan los diagnósticos más prevalentes en futuros estudios con mayor tamaño muestral, para tratar específicamente estas limitaciones y confirmar los resultados actuales.



## **CONCLUSIONES**

---



## CONCLUSIONES

1. Tras una serie de estímulos visuales, con y sin carga emocional, no hubo diferencias entre pacientes y controles respecto al patrón de respuesta emocional subjetiva evaluado mediante SAM. Todos los sujetos experimentaron el mayor arousal con las imágenes displacenteras y el menor arousal con las imágenes neutras. También se comportaron por igual los dos grupos en cuanto a la atribución de valencia a las distintas imágenes, puntuando como agradables las imágenes placenteras y como desagradables las imágenes displacenteras.
2. Tras una serie de estímulos visuales, con y sin carga emocional, los pacientes con TLP mostraron una modulación del arousal en la corteza occipital y temporoparietal derecha similar a los controles sanos, no confirmándose la hipótesis de que en el TLP se produciría un incremento del arousal ante estímulos emocionales.
3. Tanto en pacientes, como en controles sanos, las imágenes placenteras y displacenteras produjeron una activación cerebral mayor que las imágenes neutras, confirmándose la validez de la prueba en la provocación de arousal emocional.
4. No se encontraron, ni en pacientes ni en controles, diferencias entre la activación cerebral provocada por las imágenes placenteras y la provocada por imágenes displacenteras, lo que confirma que la modulación de la activación cerebral no está ligada a la valencia de los estímulos.
5. Los pacientes con trastorno límite mostraron amplitudes reducidas de los potenciales evocados en el córtex orbitofrontal izquierdo en comparación con los controles sanos. Esta disminución de la activación orbitofrontal ocurrió para todas las categorías de imágenes, placenteras, displacenteras y neutras, lo que podría indicar la existencia de una disfunción generalizada de la respuesta orbitofrontal, independiente del arousal y de la valencia ligadas a los estímulos.
6. La deficiencia generalizada de activación orbitofrontal es compatible con las características de impulsividad cognitiva y falta de función reflexiva que presentan los pacientes con TLP en situaciones vivenciales complejas.



7. La deficiente activación prefrontal en los pacientes con TLP se asocia a un mayor deterioro funcional, evaluado mediante la escala GAF.

8. La deficiente activación prefrontal en los pacientes con TLP se asocia a la presencia de criterios y síntomas del cluster C de los trastornos de la personalidad (evitativo, dependiente, obsesivo) y a los criterios y síntomas del espectro depresivo.

9. En general, el presente estudio sugiere que los pacientes con TLP reaccionan con una activación normal en áreas temporales a la información emocionalmente sobresaliente. Por el contrario, presentan un problema en el nivel de procesamiento superior de la información en áreas prefrontales. Las alteraciones conductuales de los pacientes con TLP podrían derivar de una incorrecta o deficiente interpretación de la información de contenido emocional.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---



**BIBLIOGRAFÍA**

- Akiskal HS, Yerevarian BI, Davis GC, King D, Lemmi H. The nosologic status of borderline personality: clinical and polysomnographic study. *Am J Psychiatry*. 1985; 142: 192- 198.
- Akiskal H. The temperamental borders of affective disorders. *Acta Psychiatry Scand*.1994; 89: 32-7.
- Allport G. *Personality : A psychological interpretation*. New York : H. Holt ; 1937.
- Andreou C, Kleinert J, Steinmann S, Fuger U, Leicht G, Mulert C. Oscillatory responses to reward processing in borderline personality disorder. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015 Jul; 27: 1-12 (Epub, ahead of print).
- Andrulonis PA, Glueck BC, Stroebel CF, et al. Borderline personality subcategories. *J Nerv Ment Dis*. 1982; 170: 670.
- APA, American Psychiatric Association Committee on Momenclature and Statistics, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4ª ed., Washington DC, Am. Psychiatry Association, 1994.
- Archer RP, Struve FA, Ball JD, et al. EEG in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1988; 24:731-732.
- Aronson, TA. Historical Perspectives on the Borderline Concept: A Review and Critique. *Psychiatry*.1985 Aug; 48(3): 209-222.
- Arza R, Díaz-Marsá M, López-Micó C. Alteraciones neuropsicológicas en el trastorno límite de la personalidad: Estrategias de detección. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2009 Ago; 37(4): 185-190.
- Asociación Americana de Psiquiatría, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V)*, 5ª Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.

- Aston-Jones, G; Bloom, F. Norepinephrin containing neurons in behaving rats exhibit pronounces responses to non-noxious enviromental stimuli. *J. Neurosci.* 1981; 8: 887-900.
- Atmaca M, Karakoc T, Mermi O, Gurkan Gurok M, Yildirim H. Neurochemical alterations associated with borderline personality disorder. *J Psychiatry Med.* 2015; 48(4): 317-24.
- Ballenger J, Post R, Jimerson D, Lake C, Murphy D, Zuckerman M, Cronin C. Biochemical correlates of personality in normals. *Personality Individual Differences.* 1983; 4: 615-625.
- Ballenger J, Post R, Jimerson D, Lake C, Zuckerman M. Neurobiological correlates of depression and anxiety in normal individuals. In: Williams & Wilkins, editors. *Neurobiology of mood disorders.* Baltimore: Williams & Wilkins ed.; 1984. p. 481-501.
- Bateman A, Fonagy P: Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1563.1569.
- Bayón C, Hill K, Svrakic DM, Przybeck TR. Cloninger CR: Dimensional assessment of personality in an outpatient sample: Relations of the systems of Millon and Cloninger. *Journal of Psychiatric Research* 1996; Sep-Oct; 30(5): 341-52.
- Beck AT, Freeman A. *Cognitive therapy of personality disorders.* New York: Guilford; 1990.
- Beeney JE, Levy KN, Gatzke-Kopp LM, Hallquist MN. EEG asymmetry in borderline personality disorder and depression following rejection. *Personal. Disord.* 2014 Apr; 5(2): 178-85.
- Berg P, Scherg M. A multiple source approach to the correction of eye artifacts. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994 Mar; 90(3): 229-41.
- Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD: Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2360-2373.

- Bermúdez J. Psicología de la Personalidad. Madrid: UNED; 1999.
- Berrios GE. The history of mental symptoms. Cambridge: University Press; 1997.
- Blackwood DHR, St Clair DM, Kutcher SP. P300 event-related potential abnormalities in borderline personality disorder. Biol. Psychiatry 1986; 21: 557-560.
- Blashfield RK, Intoccia V. Growth of the Literature on the Topic of Personality Disorders. Am J Psychiatry 2000 Mar; 157: 472-473.
- Bohus M, Schmahl C, Lieb K. New developments in the neurobiology of borderline personality disorder. Curr. Psychiatry Rep. 2004 Feb; 6(1): 43-50.
- Bornovalova MA, et al. Impulsivity as a common process across borderline personality and substance use disorders. Clin. Psychol. Rev. 2005 Sep; 25(6): 790-812.
- Borod, J.C. Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: A focus on unilateral brain damage. Journal of Consulting and Clinical Psychology 1992; 60, 339-348.
- Boutros NN, Hughes JR, Weiler M: Psychiatric correlates of rhythmic midtemporal discharges and 6/second spike and wave complexes. Biol. Psychiatry 1986; 21: 94-99.
- Boutros NN, Fristad M, Abdolghohian A. The 14 and 6 positive spikes and attention deficit hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 1998; 44: 298-301.
- Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ. Emotion and Motivation I: Defensive and Appetitive Reactions in Picture Processing. Emotion 2001; 1(3), 276-298.
- Brinkley JR, Beitman BD, Freidel RO: Low dose neuroleptic regimen in the treatment of borderline patients. Arch Gen Psychiatry 1979; 36:319-326
- Bruder GE, Tenke CE, Warner V, Nomura Y, Grillon C, Hille J, et al. (2005). Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders. Biol. Psychiatry 2005; 57(4), 328-335.

- Brunner R, Henze R, Parzer P, Kramer J, Feigl N, Lutz K, Essig M, Resch F, Stieltjes B. Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific?. *Neuroimage*. 2010 Jan ;49(1): 114-20.
- Buss D, Craick K. Acts, dispositions and personality. En: B.A. Maher y W.B. Maher, editors. *Progress in experimental personality research*, vol13. Academic Press; 1984. p. 248-301.
- Cacioppo JT y Gardner, WL. Emotion. *Annual Review of Psychology* 1999; 50, 191-214.
- Cacioppo JT y Berntson GG. Relationship between attitudes and evaluative space: A critical review with emphasis on the separability of positive and negative substrates. *Psychological Bulletin* 1994; 115: 401-423.
- Cañas F. Trastornos de la personalidad. Categorización y diagnóstico. Sociedad Española de Psiquiatría, Psiquiatría editores; 2004.
- Carrasco, J. (1992). Personalidad e impulsividad: un estudio de la actividad monoaminooxidasa plaquetaria. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina.
- Carrasco JL, Saiz J, Cesar J, López-Ibor JJ. Monoaminooxidasa plaquetaria reducida en buscadores de sensaciones: un estudio con toreros y desactivadores de explosivos. *Psiquiatría Biológica*, 1994; 1 (1): 13-18.
- Carrasco JL, Sáiz-Ruiz J, Díaz-Marsá M, César J, López-Ibor JJ. Low platelet monoamine oxidase activity in sensation-seeking bullfighters. *CNS Spectr*. 1999 Dec; 4(12): 21-4.
- Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Hollander E, Saiz-Ruiz C. Decreased platelet monoaminooxidase activity in female bulimia nervosa. *European Neuropsychopharmacology* 2000; 10(2): 113-117.
- Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Pastrana I, Molina R, Brotons L, Horcajadas C. Hipersupresión de cortisol con dexametasona en el trastorno límite de

la personalidad. Un estudio piloto. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2001, 29 (1): 47-57.

- Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Pastrana I, Molina R, Solana J: Supresión de cortisol tras dexametasona en el trastorno límite de la personalidad. *Actas Esp. Psiquiatría* 2003 May-Jun; 31 (3): 138-41.

-Carrasco, JL; Díaz Marsá M. (2006). Biología de los trastornos de la personalidad. Trastorno límite de la personalidad, talleres terapéuticos. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

-Carrasco JL, Tajima Pozo K, Díaz-Marsá M, Casado A, López-Ibor JJ, Arrazola J, Yus M. Microstructural white matter damage at orbitofrontal areas in borderline personality disorder. *Affect Disord*. 2012 Jul; 139(2): 149-53.

-Catell RB. The scientific analysis of personality. Chicago: Aldine; 1965.

-Chanen AM, Velakoulis D, Carison K, Gaunson K, Wood SJ, Yuen HP, Yücel M, Jackson HJ, McGorry PD, Pantelis C. Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2008 Jul; 163(2): 116-25.

-Charles Schulz S, Camchong J, Romine A, Schlesinger A, Kuskowski M, Pardo JV, Cullen KR, Lim KO. An exploratory study of the relationship of symptom domains and diagnostic severity to PET scan imaging in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2013 Nov; 214(2): 161-8.

-Chiu PH, Holmes AJ, Pizzagalli DA. Dissociable recruitment of rostral anterior cingulate and inferior frontal cortex in emotional response inhibition. *Neuroimage*. 2008 Aug; 42(2): 988-97.

-Clarkin JF y Posner M. Defining mechanisms of borderline personality disorder. *Psychopathology* 2005; 38: 56-63.

-Cloninger, CR. The genetics and Psychobiology of the seven-factor model of personality. In *Biology of personality disorders*. Edited by Kenneth R. American Psychiatric Press 1998; p. 63-92.



- Cloninger C, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: cross fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psychiatry. 1981; 38: 861-868.
- Cloninger, C. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. Psychiatry Dev. 3: 167-226.
- Cloninger C. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 573-88.
- Cloninger C, Svrakic D, Przybeck T. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 975-990.
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological mode of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 975-990.
- Cloninger CR. Personality & Psychopathology. American Psychopathological Association; 1999.
- Coccaro EF, Lawrence T, Trestman RI. Growth hormone response to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and in healthy volunteers. Psychiatric Res. 1991; 39:129-139.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KI. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. Arch Gen Psychiatry 1990; 46: 587-599.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ. Biological and pharmacological aspects of borderline personality disorder. Hosp Community Psychiatry 1991; 42:1029-1033.
- Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ, Evans AC. Design and construction of a realistic digital brain phantom. IEEE Trans Med Imaging 1998 Jun; 17(3): 463-8.
- Conklin CZ y Westen D. Borderline Personality Disorder in Clinical Practice. American Journal of Psychiatry 2005; 162: 867-875.

- Cornelius JR, Brenner RP, Soloff PH. EEG abnormalities in borderline personality disorder: specific or non-specific. *Biol Psychiatry* 1986; 21:977-980.
- Coryell WH, Zimmerman M. Personality disorders in the families of depressed, schizophrenic and never ill probands. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 496-502.
- Costa PT y McCrae RR. Personality disorders and the five factor model of personality. *Journal of personality disorders* 1990; 4: 362-371.
- Cowdry RW, Pickar D, Davies R. Symptoms and EEG findings in the Borderline syndrome. *Intl J Psychiatry Med.* 1985; 15:201-211.
- Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-119.
- Cullen KR, Vizueta N, Thomas KM, Han GJ, Lim KO, Camchong J, Mueller BA, Bell CH, Heller MD, Schulz SC. Amygdala functional connectivity in young women with borderline personality disorder. *Brain Connect.* 2011; 1(1): 61-71.
- Cullen KR, LaRiviere LL, Vizueta N, Thomas KM, Hunt RH, Miller MJ, Lim KO, Schulz SC. Brain activation in response to overt and covert fear and happy faces in women with borderline personality disorder. *Brain Imaging Behav.* 2015 May 26. [Epub ahead of print].
- Cuthbert BN, Bradley MM, Lang PJ. Picture media and emotion: effects of a sustained affective context. *Psychophysiology* 1996 Nov; 33(6): 662-70.
- Damasio AR y Van Hoesen GW. Emocional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. En K.M. Heilman y P. Satz, editors. *Neuropsychology of human emotion*. New York: The Guilford Press; 1983.
- Damasio AR. Towards a neurophatology of emotion and mood. *Nature* 1997; 386: 769-770.
- Damasio AR. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research Reviews* 1998; 26, 83-86.

- Davidson RJ e Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Science* 1999; 3: 11-21.
- Davidson RJ, Jackson DC y Kalin NH Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin* 2000; 126: 890-909.
- Davidson, R.J. Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. En R.J. Davidson y K. Hugdahl editors. *Brain asymmetry*. Cambridge: The Mit Press; 1995.
- Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. New York: Oxford University Press; 1998.
- Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain Cogn.* 1992; 20(1): 125-151.
- Davis C, Cowles M Kohn P. Strenght of the nervous system and augmenting – reducing Paradox lost. *Pers Individ Diff.* 1983; 44:491-498.
- Davidson RJ. Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology* 2003; 40: 655-665.
- Davis GC, Akiskal HS. Descriptive, biological, and theoretical aspects of borderline personality disorder. *Hosp Community Psychiatry* 1986; 37: 685-692.
- Depue RA, Lenzenwege MF. A neurobehavioral model of personality disturbance, in *Major Theories of Personality Disorder*. Clarkin JF, Lenzenweger MF editors. New York: Guilford; 2005. p. 391-453.
- De Bruijn ER, Grootens KP, Verkes RJ, Buchholz V, Hummelen JW, Hulstijn W. Neural correlates of impulsive responding in borderline personality disorder: ERP evidence for reduced action monitoring. *J Psychiatr Res.* 2006 Aug; 40(5): 428-37.
- De la Fuente JM, Goldman S, Stanus E, Vizuite C, Morlán I, Bobes J, et al. Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psichiatr Res* 1997; 5:531-4.

- De la Fuente JM, Tugendhaft P, Mavroudakakis N. Electroencephalographic abnormalities in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1998; 77: 131-138.
- De la Fuente JM et al. Biological nature of depressive symptoms in borderline personality disorder: endocrine comparison to recurrent brief and major depression. *J Psych Research* 2002; 36: 137-145.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC. Dissociation in prefrontal cortex of Affective and attentional shifts. *Nature* 1996; 380: 69-72.
- Díaz Marsá M, Carrasco JL, López-Ibor MI, Moratti S, Montes A, Ortiz T, López-Ibor JJ. Orbitofrontal dysfunction related to depressive symptomatology in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord*. 2011 Nov; 134 (1-3): 410-5.
- Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003; 54(11):1284-93.
- Dowson J, Bazanis E, Rogers R, Prevost A, Taylor P, Meux C, Staley C, Nevison-Andrews D, Taylor C, Robbins T, Sahakian B. Impulsivity in patients with borderline personality disorder. *Compr. Psychiatry*. 2004 ;45(1): 29-36.
- Drake ME, Pakalanis A, Phillips BB. Neuropsychological and psychiatric correlates of intractable pseudoseizures. *Seizure* 1992; 1: 3-11.
- Drake ME, Phillips BB, Pakalanis A. Auditory evoked potentials in borderline personality disorder. *Clin Electroencephalogr*. 1991; 22:188-192.
- Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, et al. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55(6): 603-11.
- Duchenne de Boulogne G. The mechanism of human facial expression. New York: Cambridge University Press; 1990.
- Eaves L y Eysenck H. The nature of extraversion: a genetical analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1975; 32: 102-112.

- Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, Bohus M, Sobanski E, Krause-Utz A, Schmahl C. Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jun 4 (Epub ahead of print).
- Endler N, Kocovski N. Personality disorder at the crossroads. *J Per Disord*. 2002; 16: 487-502.
- Eysenck, H. Readings in extraversion. Theoretical and methodological issues. Londres: Staples press; 1970.
- Eysenck H. Social attitudes and social class. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 1971; 10: 201-212.
- Eysenck H y Eysenck S. Psychoticism as a dimension of personality. London: Hodder & Stoughton; 1976.
- Eysenck H. Crime and Personality. Londres: Paladin; 1976.
- Eysenck H, Zuckerman M. The relationship between sensation-seeking and Eysenck's dimensions of personality. *Br J Psychiatry* 1978; 69: 483-487.
- Eysenck H. A model for personality. New York: Springer-Verlag; 1981.
- Eysenck H., Eysenck M. Personality and individual differences: a natural science approach. New York: Plenum; 1985.
- Eysenck, H. (1990). Biological dimensions of personality. En L.A. Pervin (Ed.). *Handbook of personality. Theory and Research*. New York: Guilford; 1990.
- Farley, F. Social desirability and dimensionality in the sensation seeking scale. *Acta Psychol*. 1967; 26: 89-96.
- Fenwick P: EEG studies, in *Epilepsy and Psychiatry*. Edited by Reynolds EH, Trimble MR. New York: Churchill-Livingstone; 1981.

- Fernández-Egea E, Parellada Rodon E, Lomeña Caballero F, Mané Santacana A, Bernardo Arroyo M. The role of the amygdala in facial emotion recognition in schizophrenia. *Psiquiatr Biol*. 2007; 14: 31-9.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition (SCID-I/NP). New York, NY: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin L. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II), Version 2.0. New York, NY: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 2002.
- Fonagy P. Playing with reality: the development of psychic reality and its malfunction in borderline personalities. *Int J Psychoanal*. 1995; 76: 39-44.
- Fowles D. The three arousal model: implications of Gray's two factor learning theory for heart rate, electrodermal activity and psychopathy. *Psychophysiology*; 17: 87-104.
- Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y, Hwang DR, Slifstein M, Curry S, Abi-Dargham A, Laruelle M, Siever LJ. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [<sup>11</sup>C] McN 5652. *Am J Psychiatry*. 2005 May; 162(5): 915-23.
- Fulker D, Eysenck S, Zuckerman M. A genetic and environmental analysis of sensation seeking. *Journal of Research in personality* 1980; 14: 261-281.
- Gabbard GO. Personality Disorders Come of Age. *Am J Psychiatry* 2005 May 162: 833-835.
- Gasto C, Vallejo J. Biología de los trastornos afectivos. En: J. Vallejo y C. Gastó editores. *Trastornos Afectivos: Ansiedad y Depresión*. Barcelona: Salvat; 1990.p. 311-349.
- Geuze E, Westenberg HG, Jochims A, de Kloet CS, Bohus M, Vermetten E, Schmahl C. Altered pain processing in veterans with posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan; 64(1): 76-85.

- Goldstein M, Brendel G, Tuescher O, Pan H, Epstein J, Beutel M, Yang Y, Thomas K, Levy K, Silverman M, Clarkin J, Posner M, Kernberg O, Stern E, Silbersweig D: Neural substrates of the interaction of emotional stimulus processing and motor inhibitory control: an emotional linguistic go/no-go fMRI study. *Neuroimage* 2007; 36: 1026-1040
- González Vives S, Diaz-Marsa M, Fuentenebro F, López-Ibor Aliño JJ, Carrasco JL. Historical review of the borderline personality disorder concept, *Actas Esp. Psiquiatr.*, 2006 Sep-Oct; 34(5): 336-43
- Gooding DC, Davidson RJ, Putman KM, Tallent KA. Normative emotion-modulated startle response in individuals at risk for schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr. Res.* 2002; 57: 109–120.
- Goodman M, Hazlett EA, Avedon JB, Siever DR, Chu KW, New AS. Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *J Psychiatr Res.* 2011 Jun; 45(6): 803-7.
- Goyer PF, Konicki PE, Chulz SC. Brain Imaging in personality disorders. En : *Biology and Neurobehavioral Studies of Borderline Personality Disorder*. Silk KR editor. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.p. 109-126.
- Grant JE, Correia S, Brennan-Krohn T, Malloy PF, Laidlaw DH, Schulz SC. Frontal white matter integrity in border line personality disorder with self injurious behaviour. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 19: 4.
- Gray J. Causal Theories of personality and how to test them. En: Royce editor. *Multivariate analysis and psychological theory*. New York: Academic Press; 1973.p. 409-463.
- Gray J. *The Neuropsychology of anxiety*. New York: Oxford University Press; 1982.
- Grootens KP, Van Miller CA, Smits T, Hummelen JW, Buitelaar JK, Verkes RJ. Increased p50 gating but intact prepulse inhibition in borderline personality disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008; 20(3): 348-56.

- Grossman R, Yehuda R, New A, Schmeidler J, Silverman J, Mitropoulou V, Sta. Maria N, Golier J and Siever L. Dexamethasone Suppression Test Findings in Subjects With Personality Disorders: Associations With Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 2003 Jul; 160(7): 1291-8.
- Guitart-Masip M, Pascual JC, Carmona S, Hoekzema E, Bergé D, Pérez V, Soler J, Soliva JC, Rovira M, Bulbena A, Vilarroya O. Neural correlates of impaired emotional discrimination in borderline personality disorder: an fMRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.2009 Nov 13; 33(8): 1537-45.
- Gunderson JG, Kolb JE, Austin V. The diagnostic interview for borderline patients. *Am. J. Psychiatry* 1981; 138: 896-903.
- Gunderson JG. The relatedness of borderline and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1979; 5: 17-22.
- Gunderson JG, Zanarini MC, Kisiel CL. Borderline personality disorder. En: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA editors. *DSM-IV Sourcebook*, Vol 2. Washington DC: American Psychiatry Association; 1996 .p. 717-731.
- Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH. et al. Ten year course of borderline personality disorder: psychopathology and function: from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Archives of General Psychiatry* 2011 Aug; 68(8): 827-37.
- Gurrera RJ. Some biological and behavioral features with clinical personality types. *J Nerv Ment Dis.* 1990; 178: 556-566.
- Gutz L, Renneberg B, Roepke S, Niedeggen M. Neural processing of social participation in borderline personality disorder and social anxiety disorder. *J Abnorm Psychol.* 2015 May; 124(2): 421-31.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. Neocortical modulation of the amígda response to fearful stimuli. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 494-501.
- Hales R y Yudofsky S. *Sinopsis de Psiquiatría Clínica*. Barcelona: Masson; 2000.



- Hare RD, Jutai JW: Psychopathy and cerebral asymmetry in semantic processing. . *Personality and Individual Differences* 1988; 9: 329-337.
- Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, Chen AD, Mitropoulou V, Minzenberg M, Siever L, Buchsbaum MS. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Oct 15; 58(8): 614-23.
- He W, Chai H, Chen W, Zhang J, Xu Y, Zhu J, Wang W. Facial emotion triggered cerebral potentials in treatment-resistant depression and borderline personality disorder patients of both genders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2012 Apr 27; 37(1): 121-7.
- Heller W, Nitschke JB, Lindsay DL. Neuropsychological correlates of arousal in self-reported emotion. *Cogn Emotion* 1997; 11(4) :383-402.
- Heller W, Nitschke JB. Regional brain activity in emotion: A framework for understanding cognition in depression. *Cogn Emotion* 1997; 11: 637-661.
- Hempel RJ, Tulen JH, Van Beveren NJ, Van Steenis HG, Mulder PG, Hengeveld MW. Physiological responsivity to emotional pictures in schizophrenia. *J Psychiatry Res*. 2005 Sep; 39(5): 509-18.
- Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50(4): 292-8.
- Hillyard SA, Anllo-Vento L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA* 1998; 95(3), 781-787.
- Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M, Bohus M, Schmahl C, Ende G. Metabolic alterations in the amygdala in borderline personality disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2010 Mar 1; 67(5): 399-405.
- Houston RJ, Bauer LO, Hesselbrock VM. Effects of borderline personality disorder characteristics and a family history of alcohol or drug dependence on P300 in adolescents. *Int J. Psychophysiol*. 2004 Jun; 53(1): 57-70.

- Houston RJ, Ceballos NA, Hesselbrock VM, Bauer LO. Borderline personality disorder features in adolescent girls: P300 evidence of altered brain maturation. *Clin Neurophysiol.* 2005 Jun; 116(6): 1424-32.
- Irle E, Lange C, Weniger G, Sachsse U. Size abnormalities of the superior parietal cortices are related to dissociation in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 156(2): 139-49.
- Iversen S. Brain dopamine systems and behaviour. En: Eversen LL, Iversen, S, Snyder S Editors. *Handbook of psychopharmacology.* New York: Plenum Publishing Corp; 1977. p. 333-374.
- Izquierdo A, Suda RK, Murray EA. Comparison of the effects of bilateral orbito prefrontal cortex lesions and amígdala lesions on emotional responses in Rhesus monkeys. *J. Neurosci.* 2005; 25: 8534- 8542.
- Jayaro, C (2008). Patrón específico de la respuesta emocional en el Trastorno Límite de la personalidad. Un estudio con Internacional Affective Picture System (IAPS). Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina.
- Jayaro C, De la Vega I, Díaz Marsa M, Montes A, Carrasco JL. The use of the International Affective Picture System for the study os affective dysregulation in mental disorders. *Actas Esp. Psiquiatría* 2008; 36(3)177-82.
- Jayaro C, De la Vega I, Bayón- Palomino C, Díaz Marsá M, Montes A, Tajima K, López- Ibor JJ, Carrasco JL. Depressive-type emotional response pattern in impulsive-aggressive patients with borderline peronality disorder. *J Affect. Disord.* 2011 Dec; 135(1-3): 37-42.
- Jensen O, Vanni S. A new method to identify multiple sources of oscillatory activity from magnetoencephalographic data. *Neuroimage.* 2002;15(3): 568-574.
- Johnson PA, Hurley RA, Benkelfat C, Herpertz SC, Taber KH. Understanding emotion regulation in borderline personality disorder: contributions of neuroimaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003; 15: 397-402.

- Jones B, Mishkin M. Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations. *Experimental Neurology* 1972; 36: 362-377.
- Jovev M, Garner B, Phillips L, Velakoulis D, Wood SJ, Jackson HJ, et al. An MRI study of pituitary volume and parasuicidal behaviour in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2008;162(3): 273-7.
- Juengling FD, Schmalh C, Hesslinger B, Ebert D, Bremner JD, Gostomzyk J, et al. Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J Psychiatry Res.* 2003; 37: 109-15.
- Kamphausen S, Schröder P, Maier S, Bader K, Feige B, Kaller CP, Glauche V, Ohlendorf S, Tebartz Van Elst L, Klöppel S, Jacob GA, Silbersweig D, Lieb K, Tüscher O. Medial prefrontal dysfunction and prolonged amygdala response during instructed fear processing in borderline personality disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 2013 May; 14(4): 307-18.
- Karniski W, Blair RC, Snider AD. An exact statistical method for comparing topographic maps, with any number of subjects and electrodes. *Brain Topogr.* 1994; 6(3): 203-10.
- Kaufer DI y Lewis DA. Frontal lobe anatomy and cortical connectivity. En: B.L. Miller y J.L. Cummings editors. *The human frontal lobes. Functions and disorders.* New York: The Guilford Press; 1999.
- Keil A , Gruber T, Muller M, Moratti S, Stolarova M, Bradley M et al. Early modulation of visual perception by emotional arousal: evidence from steady-state visual evoked brain potentials. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2003; 3(3): 195-206.
- Kemp AH, Gray MA, Silberstein RB, Armstrong SM, Nathan PJ. Augmentation of serotonin enhances pleasant and suppresses unpleasant cortical electrophysiological responses to visual emotional stimuli in humans. *Neuroimage.* 2004; 22(3): 1084-1096.
- Kemp AH, Gray MA, Eide P, Silberstein RB, Nathan PJ. Steady-state visually evoked potential topography during processing of emotional valence in healthy subjects. *Neuroimage.* 2002; 17(4): 1684-1692.

- Kernberg O. Desórdenes fronterizos y narcisismo patológico. Buenos Aires: paidós; 1979.
  
- Klein D. Psychopharmacological treatment and delination of borderline disorders. En: HartocollisP. Ed. Bordeline personality disorders: The concept, the Syndrome, the Patient. New York: International University Press; 1977.p. 365-384.
  
- Knight R. Borderline States. Bull Menninger Clin. 1953; 17: 1-12.
  
- Koenigsberg HW, Siever LJ, Lee H, Pizzarello S, New AS, Goodman M, Cheng H, Flory J, Prohovnik I. Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. Psychiatry Res. 2009 Jun 30; 172(3): 192-9.
  
- Koenigsberg HW, Denny BT, Fan J, Liu X, Guerreri S, Mayson SJ, Rinsky L, New AS, Goodman M, Siever LJ. The neural correlates of anomalous habituation to negative emotional pictures in borderline and avoidant personality disorder patients. Am J Psychiatry. 2014 Jan; 171(1): 82-90.
  
- Koldobsky N . La personalidad y sus desordenes. Buenos Aires: Salermo; 1995.
  
- Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone; 1921.
  
- Kraus A, Valerius G, Seifritz E, Ruf M, Bremner JD, Bohus M, Schmahl C. Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study. Acta Psychiatr Scand. 2009 Jun; 121(1): 41-51.
  
- Kraus A, Esposito F, Seifritz E, Di Salle F, Ruf M, Valerius G, Ludaescher P, Bohus M, Schmahl C. Amygdala deactivation as a neural correlate of pain processing in patients with borderline personality disorder and co-ocurrent posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 2009 May 1; 65(9): 819-22.
  
- Krause-Utz A, Oei NY, Niedtfeld I, Bohus M, Spinhoven P, Schmahl C, Elzinga BM. Influence of emotional distraction on working memory performance in borderline personality disorder. Sychol Med. 2012 Oct; 42(10): 2181-92.

- Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Mar;16(3): 438.
- Krause-Utz A, Veer IM, Rombouts SA, Bohus M, Schmahl C, Elzinga BM. Amygdala and anterior cingulate resting-state functional connectivity in borderline personality disorder patients with a history of interpersonal trauma. *Psychol Med.* 2014 Oct;44(13): 2889-901.
- Kuchinke L, Jacobs AM, Võ ML, Conrad M, Grubich C, Herrmann M. Modulation of prefrontal cortex activation by emotional words in recognition memory. *Neuroreport.* 2006 Jul 17; 17(10): 1037-41.
- Kuhlmann A, Bertsch K, Schmidinger I, Thomann PA, Herpertz SC. Morphometric differences in central stress-regulating structures between women with and without borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2013; 38(2): 129-37.
- Kutcher SP, Blackwood DHR, Gaskell DF, et al. Auditory P300 does not differentiate borderline personality disorder from schizotypal disorder. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 766-774.
- Kutcher SP, Blackwood DHR, St Clair D, et al. Auditory P300 in borderline personality disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:645-650.
- Lang PJ. Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: Computer applications. En: J B Sidowski, J H Johnson y T A Williams Editores. *Technology in mental health care delivery systems.* Norwood, NJ: Ablex; 1993. p. 119-137
- Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral and behavioural reactions. *Psychophysiology.* 1993; 30(3): 261-273.
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6. Gainesville, FL: University of Florida. 2005.

- LeDoux JE. Emotion. En: F. Plum Editors. Handbook of physiology (Section 1). The nervous system. Vol. 5: Higher functions of the brain. Bethesda: American Physiological Society; 1987.
- LeDoux JE. Emotional networks in the brain. En: M. Lewis y J.M.Haviland Editors. Handbook of emotions. New York: Guilford Press; 1993.
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu. Rev. Neurosci.2000; 23: 155-184.
- Leichtman M. Envolving concepts of borderline personality disorders. Ullin of the Menninger Clinic. 1989 May; 53 (3): 229-49.
- Lenzenweger MF et al.DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Biol Psychiatry 2007; 62: 553-564.
- Levine ES, Litto WJ, Jacobs BL. Activity of cat locus coeruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. Brain Res. 1990 Oct 29; 531(1-2): 189-95.
- Lewine JD, Orrison WW Jr. Magnetic source imaging: basic principles and applications in neuroradiology. Acad Radiol. 1995 May; 2(5): 436-40.
- Lewis PA, Critchley HD, Rotshtein P, Dolan RJ. Neural correlates of processing valence and arousal in affective words.Cereb Cortex 2007 Mar; 17(3): 742-8.
- Liang X, Zebrowitz LA, Aharon I.Effective connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex differentiates the perception of facial expressions. Soc Neurosci. 2009; 4(2): 185-96.
- Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M: Borderline personality disorder. Lancet 2004; 364:453-461.
- Lincoln AJ, Bloom D, Katz M, et al: Neuropsychological and neurophysiological indices of auditory processing impairment in children with multiple complex developmental. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37: 100-112.
- Linehan MM. Skills Training manual forTrating Borderline Personality Disorder. New York: Guildford; 1993.

- Livesley WJ, Jang KL The behavioral genetics of personality disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008; 4:247-74.
- Loehlin JC. Are personality traits differentially heritable?. *Behavioural Genetics* 1982; 12: 417-428.
- Lopez Ibor J . Personalidades psicopaticas y neurosis. En: Las neurosis como enfermedades del animo. López- Ibor JJ Editores. Madrid: Editorial Gredos; 1966. p. 503-528.
- Lucas PB, Gardner DL, Cowdry RW, Pickar D. Cerebral structure in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 1989; 27(2): 111-5.
- Lynn, R. Extroversion, reminiscence and satiation effects. *British Journal of psychology* 1960; 51: 319-324.
- Maestu C, Gómez- Utrero E, Piñeiro R, Sola RG. Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Rev Neurol* 1999; 28(11): 1077-1090.
- Maestu F, González- Marqués GM, Nadal M, Cela Conde CJ, Ortiz T. La magnetoencefalografía: una nueva herramienta para el estudio de los procesos cognitivos básicos. *Psicothema* 2005; 17(3): 459-464.
- Maier-Hein KH, Brunner R, Lutz K, Henze R, Parzer P, Feigl N, Kramer J, Meinzer HP, Resch F, Stieltjes B. Disorder-specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder. *Biol Psychiatry.* 2014 Jan 1; 75(1): 81-8.
- Marissen MA, Meuleman L, Franken IH. Altered emotional information processing in borderline personality disorder: an electrophysiological study. *Psychiatry Res.* 2010 Mar 30; 181(3): 226-32.
- Masterson J .Treatment of the borderline adolescent: a Development Approach. John Wiley and sons. New York.1972.
- Mattia JI, Zimmerman M. Epidemiology. En: Livesley W.J. Editor. *Handbook of Personality disorders.* Nueva York: Guilford; 2001.

- McCloskey MS, Phan KL, Coccaro EF: Neuroimaging and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7: 65-72.
- Mc Lean PD. The limbic System ( "visceral brain") and emotional behaviour. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1955; 73: 130-134.
- Meares R, Melkonian D, Gordon E, Williams L. Distinct pattern of P3a event-related potential in borderline personality disorder. *Neuroreport*. 2005 Feb 28; 16(3): 289-93.
- Meares R, Schore A, Melkonian D. Is borderline personality a particular right hemispheric disorder? A study of P3a using single trial analysis. *Aust. NZ Psychiatry* 2011 Feb; 45 (2): 131-9.
- Merkl A, Ammelburg N, Aust S, Roepke S, Reinecker H, Trahms L, Heuser I, Sander T. Processing of visual stimuli in borderline personality disorder: a combined behavioural and magnetoencephalographic study. *Int.J. Psychophysiol.* 2010 Dec; 78(3): 257-64.
- Millon, T. *Trastornos de la Personalidad. Más allá del DSM IV*. Masson. Barcelona. 2003.
- Miralles, F. (2001). *Cambios emocionales y personalidad en jóvenes que realizan el servicio militar obligatorio*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- Mitchell DG, Richell RA, Leonard A, Blair RJ. Emotion at the expense of cognition: psychopathic individuals outperform controls on an operant response task. *J Abnorm Psychology* 2006; 115: 559-66.
- Molina R, Larrosa R, Pérez A, Carrasco J. Trastorno límite de la personalidad. En: *Sociedad Española de Psiquiatría. Trastornos de la personalidad*. Psiquiatría Editores; 2004.
- Moltó J, Montañés S, Poy R, Segarra P, Pastor MC, Tormo MP. Un nuevo método para el estudio experimental de las emociones: El International Affective Picture System (IAPS). Adaptación española. *Rev. Psicol. Gnral y Aplic.* 1999; 52(1): 55-87.



- Montag I, Birenbaum M. Psychopathological factors and sensation seeking. *Journal of Research in personality* 1986; 20: 338-348.
- Moore R y Bloom F. Central catecholamine neuro systems: anatomy and physiology of the dopamine system. *Ann rev Neurosci.*1978; 1: 129-169.
- Moratti S, Rubio G, Campo P, Keil A, Ortiz T. Hypofunction of right temporoparietal cortex during emotional arousal in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 May; 65(5): 532-41.
- Moratti S, Keil A, Stolarova M. Motivated attention in emotional picture processing is reflected by activity modulation in cortical attention networks. *Neuroimage.* 2004; 21(3): 954-964.
- Moratti S, Clementz BA, Gao Y, Ortiz T, Keil A. Neural mechanisms of evoked oscillations: stability and interaction with transient events. *Hum Brain Mapp* 2007 28(12), 1318-1333.
- Moratti S, Keil A, Miller GA. Fear but not awareness predicts enhanced sensory processing in fear conditioning. *Psychophysiology* 2006; 43(2), 216-226.
- Morgan ST, Hansen JC, Hillyard SA. Selective attention to stimulus location modulates the steady-state visual evoked potential. *Proc. Natl. Acad. Sci.*1996; 93(10), 4770-4774.
- Morón Nozaleda, MD (2014) Percepción de caras libres de expresión en la esquizofrenia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina.
- Müller JL, Ganssbauer S, Sommer M, Weber T, Schwerdtner J, Dohnel K. Volume loss and reduced emotion related brain function in right superior temporal gyrus in criminal psychopathy. A study using voxel-based morphometry and functional MRT. *Psychiatrische Praxis* 2007; 34: 165-167.
- Müller JL, Sommer M, Wagner V, Lange K, Taschler H, Roder CH et al. Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: Evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatry* 2003; 15: 152-162.

- Müller MM, Teder W, Hillyard SA. Magnetoencephalographic recording of steady-state visual evoked cortical activity. *Brain Topogr.* 1997 Spring; 9(3): 163-8.
- Müller MM, Hillyard S. Concurrent recording of steady-state and transient event-related potentials as indices of visual-spatial selective attention. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111(9), 1544-1552.
- Muller MM, Hubner R. Can the spotlight of attention be shaped like a doughnut? Evidence from steady-state visual evoked potentials. *Psychol Sci.* 2002; 13(2), 119-124.
- Neumann A, Blairy S, Lecompte D, Philippot P. Specificity deficit in the recollection of emotional memories in schizophrenia. *Conscious Cogn.* 2007 Jun; 16(2): 469-84.
- New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, Trisdorfer R, Haznedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1629-1640.
- New AS, Hazlett EA, Newmark RE, Zhang J, Triebwasser J, Meyerson D, Lazarus S, Trisdorfer R, Goldstein KE, Goodman M, Koenigsberg HW, Flory JD, Siever LJ, Buchsbaum MS. Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry.* 2009 Dec; 66(12): 1107-14.
- New AS, Carpenter DM, Perez-Rodriguez MM, Ripoll LH, Avedon J, Patil U, Hazlett EA, Goodman M. Developmental differences in diffusion tensor imaging parameters in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2013 Aug; 47(8): 1101-9.
- Niedtfeld I, Schulze L, Krause-Utz A, Demirakca T, Bohus M, Schmahl C. Voxel-based morphometric in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One* 2013; 8(6): e65824.
- Nielen MM, Heslenfeld DJ, Heinen K, Van Strien JW, Witter MP, Jonker C, Veltman DJ. Distinct brain systems underlie the processing of valence and arousal of affective pictures. *Brain Cogn.* 2009 Dec; 71(3): 387-96.

- Nunes PM., Wenzel A, Borges KT, Porto CR, Caminha RM, de Oliveira IR. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord.*2009; 23(4): 333-45.
- Obrist, T.The cardiovascular-behavioral interaction, as it appears today. *Psychophysiology.* 1976; 13: 95-107.
- Ogiso Y, Moriya N, Ikuta N, et al: Relationship between clinical symptoms and EEG findings in borderline personality. *Jpn J Psych Neurol* 1993; 47: 37-46.
- Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. MadridMeditor. Madrid; 1992.
- O'Neill A, D'Souza A, Carballido A, Joseph S, Kerskens C, Frodl T. Magnetic resonance imaging in patients with borderline personality disorder: a study of volumetric abnormalities. *Psychiatry Res.* 2013 Jul ; 213(1): 1-10.
- Padró D. Borderline states. Review of the concept. *Actas Luso-Españolas Neurología, Psiquiatría y ciencias afines* 1982; 10(2): 59-66.
- Paris, J. The nature of borderline personality disorder: multiple dimensions, multiple symptoms, but one category. *J Pers Disorders* 2007; 21(5): 457-473.
- Patrick CJ, y Lavoie SA. Ratings of emotional response to pictorial stimuli: Positive and negative affect dimensions. *Motivation and Emotion* 1997; 21: 297-321.
- Patton JH., Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J. Clin. Psycho.* 1995; 51: 768–774.
- Pavlov I. Tipología de la actividad nerviosa superior: neurosis y psicosis. En: I.P. Pavlov Ed. *Reflejos condicionados e inhibiciones.* Barcelona: Península; 1935
- Pavlov, I. (1968). *Fisiología y psicología.* Madrid: Alianza Editorial; 1968.
- Pelechano, V. *Personalidad: un enfoque histórico-conceptual.* Valencia: Promolibro; 1993.

- Pena-Andreu JM, Fontalba A, Carrera M, Martínez JL, Rodríguez MI. Refining the Personality Disorder Diagnosis (carta). *Am. J. Psychiatry* 2005 May; 162: 1030-1031.
- Perry JC: Depression in borderline personality disorder: lifetime prevalence at interview and longitudinal course of symptoms. *Am. J. Psychiatry* 1985; 142: 15.
- Pezawas L, Meyer- Lindenberg A, Dreban EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate- amígdala interactions: a geneticsusceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 828-834.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *BiologicalPsychiatry* 2003; 54: 504-514.
- Pourtois G, Schwartz S, Seghier ML, Lazeyras F, Vuilleumier P. Neural systems for orienting attention to the location of threat signals: an event-related fMRI study. *Neuroimage.* 2006; 31(2): 920-933.
- Preuss UW, Koller G, Bondy B, Bahlmann M, Soyka M. Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology.* 2001; 43(3): 186-91.
- Prichard JC. A treatise on Insanity and Other Disorders, Affecting the Mind, Londres: Sherwood, Gilbert and Piper; 1835.
- Reeves RR, Struve FA, Patrick G. Auditory and visual P300 evoked potentials do not predict response to valproate treatment of aggression in patients with borderline and antisocial personality disorders. *Clin EEG Neurosci.* 2005 Jan; 36(1): 49-51.
- Reeves RR, Struve FA, Patrick G. EEG does not predict response to valproate treatment of aggression in patients with borderline and antisocial personality disorders. *Clin Electroencephalogr.* 2003 Apr; 34(2): 84-6.

- Regan D. (1989). Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine. New York: Elsevier; 1989.
- Reich J. Diagnostic Stability of Personality Disorders (carta). Am. J. Psychiatry 2004 May; 161: 926-927.
- Richter J, Brunner R, Parzer P, Resch F, Stieltjes B, Henze R. Reduced cortical and subcortical volumes in female adolescents with borderline personality disorder. Psychiatry Res. 2014 Mar; 30; 221(3): 179-86.
- Riso L, Klein D, Anderson R, Ouimette P. A family study of outpatients with borderline personality disorder and no history of mood disorder. J. personal Disord. 2000; 14: 208-217.
- Rodrigues E, Wenzel A, Ribeiro MP, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, DE Sena EP, de Oliveira IR. Hippocampal volume in borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. Eur Psychiatry. 2011 Oct; 26(7): 452-6.
- Roelofs K, Minelli A, Mars RB, van Peer J, Toni I. On the neural control of social emotional behavior. Soc Cogn Affect Neurosci. 2009 Mar; 4(1): 50-8.
- Rolls ET. Neural systems involved in emotion in primates. En: R. Plutchik y H. Kellerman Eds. Emotion: Theory, research, and experience (Vol. 3). New York: Academic Press;1986.
- Rossi R, Lanfredi M, Pievani M, Boccardi M, Beneduce R, Rillosi L, Giannakopoulos P, Thompson PM, Rossi G, Frisoni GB. Volumetric and topographic differences in hippocampal subdivisions in borderline personality and bipolar disorders. Psychiatry Res. 2012 Aug-Sep; 203(2-3): 132-8.
- Routtenberg A. The reward system of the brain. Sci. Am. 1978; 239: 154-164.
- Rubio V, Pérez A. Trastornos de la Personalidad. Elsevier; 2003.

- Ruchow M, Walter H, Buchheim A, Martius P, Spitzer M, Kächele H, Grön G, Kiefer M: Electrophysiological correlates of error processing in borderline personality disorder. *Biol Psychol.* 2006 May; 72(2): 133-40.
- Ruchow M, Grön G, Kiefer M, Buchheim A, Walter H, Martius P, Reiter M, Hermle L, Spitzer M, Ebert D, Falkenstein M. Response inhibition in borderline personality disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *J Neural Transm.* 2008 Jan; 115(1): 127-33.
- Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res.* 2012 Mar ; 201(3): 245-52.
- Rüsch N, Van Elst LT, Ludaescher P, Wilke M, Huppertz HJ, Thiel T, Schmahl C, Bohus M, Lieb K, Hesslinger B, Hennig J, Ebert D. A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage.* 2003 Sep; 20(1): 385-92.
- Rüsch N, Luders E, Lieb K, Zahn R, Ebert D, Thompson PM, et al. Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid ADHD. *J Psychiatry Neurosci.* 2007; 32(6): 417-22.
- Rüsch N, Weber M, Il'yasov KA, Lieb K, Ebert D, Hennig J, et al. Inferior frontal white matter microstructure and psychopathology in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2007; 35: 738-47.
- Rüsch N, Bracht T, Kreher BW, Schnell S, Glauche V, Il'yasov KA, Ebert D, Lieb K, Hennig J, Saur D, Van Elst LT. Reduced interhemispheric structural connectivity between anterior cingulate cortices in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2010 Feb; 181(2): 151-4.
- Rüsch N, Boeker M, Büchert M, Glauche V, Bohrmann C, Ebert D, Lieb K, Hennig J, Tebartz Van Elst L. Neurochemical alterations in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010 Mar; 11: 372-8.

- Sabatinelli D, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Lang PJ. Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *Neuroimage*. 2005; 24(4): 1265-1270.
- Sala M, Caverzasi E, Lazzaretti M, Morandotti N, De Vidovich G, Marraffini E, Gambini F, Isola M, De Bona M, Rambaldelli G, d'Allio G, Barale F, Zappoli F, Brambilla P. Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *Affect Disord*. 2011 Jun; 131(1-3): 417-21.
- Salavert J, Gasol M, Vieta E, Cervantes A, Trampal C, Gispert JD. Fronto-limbic dysfunction in borderline personality disorder: a 18F-FDG positron emission tomography study. *Affect Disord*. 2011 Jun; 131(1-3): 260-7.
- Salvador R, Vega D, Pascual JC, Marco J, Canales-Rodríguez EJ, Aguilar S, Anguera M, Soto A, Ribas J, Soler J, Maristany T, Rodríguez-Fornells A, Pomarol-Clotet E. Converging Medial Frontal Resting State and Diffusion-Based Abnormalities in Borderline Personality Disorder. *Biol. Psychiatry*. 2014 Sep; [Epub ahead of print].
- Sánchez-Navarro JP, Martínez-Selv JM, Román F. Emotional response in patients with frontal brain damage: Effects of affective valence and information content. *Behavioral Neuroscience* 2005 Feb; 119(1): 87-89.
- Sánchez-Navarro JP y Román F. Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. *Anales de psicología* 2004 ; 20 (2): 223-240.
- Sander D, Koenig O, Georgieff N, Terra JL, Franck N. Emotional processes in schizophrenia: investigation of the evaluative component. *Encephale*. 2005; 31: 672-82.
- Sanislow CA, Grilo CM, McGlashan TH. Factor Analysis of the DSM III-R Borderline Personality Disorder Criteria in Psychiatric Inpatients. *Am. J. Psychiatry* 2000 Oct; 157: 1629-1633.
- Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, et al. Confirmatory Factor Analysis of DSM IV Criteria for Borderline



Personality Disorder: Findings From the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Am. J. Psychiatry* 2002 Feb; 159: 284-290.

-Sarvas J: Basis mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problema. *Phys Med Biol.* 1987 Jan; 32(1): 11-22.

-Schaaff N, Karch S, Segmiller F, Koch W, Reicherzer M, Mulert C, Hegerl U, Juckel G, Pogarell O. Loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with borderline personality disorder: impact of psychopathology. *Psychiatry Res.* 2012 Oct 30; 199(3): 181-7.

-Scherpiet S, Herwig U, Opialla S, Scheerer H, Habermeyer V, Jäncke L, Brühl AB. Reduced neural differentiation between self-referential cognitive and emotional processes in women with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2015 Jun 6 [Epub ahead of print].

-Schienle A, Wabnegger A, Schöngassner F, Leutgeb V. Effects of personal space intrusion in affective contexts: an fMRI investigation with women suffering from borderline personality disorder. *Soc. Cogn Affect. Neurosci.* 2015 Mar 25 [Epub ahead of print].

-Schmahl C, McGlashan TH, Bremner JD. Neurobiological correlates of borderline personality disorder. *Psychopharmacology Bull.* 2002; 36(2): 69-87.

-Schmahl C, Bremner JD: Neuroimaging in borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2006; 40: 419-427.

- Schmahl C, Bohus M, Esposito F, Treede RD, Di Salle F, Greffrath W, et al. Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64(6): 747-8.

-Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vermetten E, Bohus M. Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009 Jul; 34(4): 289-95.

-Schmidt PM, Handleman MJ, Bidder TG: Seizure disorder misdiagnosed as borderline syndrome. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146: 400-401.



- Schneider K. Las personalidades psicopáticas. Morata, Madrid: Morata; 1951.
- Schnell K. Processing of autobiographical memory retrieval cues in borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007; 97: 253-9.
- Schulz S, Cornelius J, Schulz P, Solof P. The amphetamine test in patients with borderline disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1988; 145: 809-814.
- Shagas C, Naiman J. The sedation threshold as an objective index of manifest anxiety in psychoneurosis. *Journal of psychosomatic Research* 1956; 1: 49-57.
- Sharp C, Van Goozen S, Goodyer I. Children`s subjective emotional reactivity to affective pictures: gender differences and their antisocial correlates in an unselected sample of 7-11 year-old. *J. Child Psycho. I Psychiatry Allied Discipl.* 2006; 47: 113-4.
- Sheldon W y Stevens S. The varieties of temperament. Londres: Harper; 1942.
- Siever LJ. The role of noradrenergic mechanisms in the etiology of affective disorders. En: Meltzer HY Ed. *Psychopharmacology: the third Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1987.
- Siever LJ, Davis K. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148: 1647-58.
- Siever LJ, Kalus O, Keefe R. The boundaries of schizophrenia. *Psychiatric Clinic. North Am.* 1993; 16: 217-244.
- Siever LJ, Coccaro EF, Klar H. Biological markers in borderline and related personality disorders. En: Shagass C, Josiassen RC Editores. *Biological Psychiatry*. Amsterdam: Elsevier; 1996.p. 566-568.
- Siever et al. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 964-968.
- Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tuescher O, Levy KN, Brendel G, Pan H, Beutel M, Pavony MT, Epstein J, Lenzenweger MF, Thomas KM, Posner

MI, Stern E. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164 (12): 1832-42.

-Skodol AE, et al. The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol. Psychiatry* 2002; 51: 936-950.

-Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol. Psychiatry* 2002; 51 :951-63.

-Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, et al. A fenfluramine-activate FDG-PET Studio of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 540-7.

-Soloff PH et al. 5HT2A receptor binding is increased in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 580-587.

-Soloff PH , Nutche J, Goradia D, Diwadkar V. Structural brain abnormalities in borderline personality disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res.* 2008; 164(3): 223-36.

-Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. Structural brain abnormalities and suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Psychiatry Res.* 2012; 46(4): 516-25.

-Soloff PH, Chiappetta L, Mason NS, Becker C, Price JC. Effects of serotonin-2A receptor binding and gender on personality traits and suicidal behavior in borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2014 Jun 30; 222(3): 140-8.

-Snyder S, Pitts WM Jr. Electroencephalography of DSM-III borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1984 Feb; 69(2): 129-34.

-Stein G. Drug treatment of the personality disorder. *British Journal of psychiatry.* 1992; 161: 167-184.

-Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro E, Weston S, de Vegvar M, Siever LJ. Depressive response to physostigmine

challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology*. 1997 Oct; 17(4): 264-73.

-Stellar J, y Stellar E. The neurobiology of motivation and reward. New York: Springer-Verlag NY Inc; 1985.

-Stern S. A Psychoanalytic investigation and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanal Q*. 1938; 7: 467-489.

-Strelav J. The general and partial nervous system types; data and theory. En: V.D. Nebylitsyn y J.A Gray Editores. *Biological bases of individual behavior*. New York: Academic Press; 1972.

-Tajima Pozo K, Díaz Marsá M, Montes A, Fernández García- Andrade R, Casado A., Carrasco JL. Neuroimaging studies in borderline personality disorder. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2009; 37(3): 123-7.

-Tanahashi Y: Electroencephalographic studies of borderline personality disorder. *Juntendoigaku* 1988; 34: 207-219.

-Tebartz Van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, et al. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 163-71.

-Thiebot M, Hamon M, Soubrie P. Serotonergic neurones and anxiety related behaviour in rats. EN: Trimble M, Zarifan E Editores. *Psychopharmacology of the limbic system*. New York: Oxford University Press Inc; 1984.p. 164-174.

-Thompson R. The neurobiology of learning and memory. *Science* 1986; 233: 941-947.

-Torgensen S. Genetics in borderline conditions. *Acta Psychiatrica Scandinav*. 1994; 379 (89): 19-26.

-Torgersen S, Lygren S, Lien PA, et al. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry*. 2000; 41: 416-425.

- Trull TJ. Structural relations between borderline personality disorder features and putative etiological correlates. *J. Abnorm. Psychol.* 2001; 110: 471-481.
- Van Elst LT, Thiel T, Hesslinger B, Lieb K, Bohus M, Hennig J, et al. Subtle prefrontal neuropathology in a pilot Magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2001; 13: 511-4.
- Van Elst L, Ludaescher P, Thiel T, Büchert M, Hesslinger B, Bohus M, et al. Evidence of disturbed amygdalar energy metabolism in patients with borderline personality disorder. *Neuroscience Letters* 2007; 417: 36-41.
- Van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K. Suicidal brains: a review of functional and structural brain studies in association with suicidal behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2011; 35: 688-98.
- Vega D, Soto À, Amengual JL, Ribas J, Torrubia R, Rodríguez-Fornells A, Marco-Pallarés J. Negative reward expectations in Borderline Personality Disorder patients: neurophysiological evidence. *Biol Psychol.* 2013 Oct; 94(2): 388-96.
- Vila J, Sanchez M, Ramirez I, Fernández MC, Cobos P, Rodríguez S, Muñoz MA, Tormo MP, Herrero M, Segarra P, Pastor MC, Montañes S, Poy R, Moltó J. El Sistema internacional de imágenes afectivas ( IAPS): Adaptación Española. Segunda Parte. *Rev. de psicol.Gral y Aplic.* 2001; 54(4). 635-657.
- Völlm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I, Del Ben C, McKie S, Anderson I, Deakin B. Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health.* 2004; 14(1):39-54.
- Von Knorring L, Oreland L, Winblad B. Personality traits related to monoamine oxidase activity in platelets. *Psychiatry Res.* 1984; 12: 11-16.
- Wahlund K, Sorman K, Gavazzeni J, Fischer H, Kristiansson M. Attenuated subjective ratings and skin conductance responses to neutral and negative pictures in non-psychopathic mentally disordered offenders with various diagnoses. *Psychiatry Res.* 2010 Nov 30; 180(1): 30-4.

- Warburton D. Stimulus selection and behavioral inhibition. En: Iversen, Iversen D, Snyder S Editores. Handbook of psychopharmacology. New York: Plenum Publishing Corp; 1987.p. 385-432.
- Watson C, Jacobs L. Evidence for dual-factor concept of psychopathological emotional deficit: anhedonia and sensation seeking. Journal of Clinical Psychology 1997; 33: 385-389.
- Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irle E. Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. J. Psychiatry Neurosci. 2009 Sep; 34(5): 383-8.
- Weber T, Sommer M, Hajak G, Muller J. Emotional processing in patients with dissocial personality disorder subtype" psychopathy" according to PCL-R. Psychiatr Praxis 2004; 31(1): 568-9.
- Westen D. Diagnosing Personality Disorders. Am. J. Psychiatry 2001 Feb; 158: 324-325.
- Widiger TA, Weisma MM. Eidemiology of borderline personality disorder. Hosp Community Psychiatry 1991; 42: 1015-1021.
- Williams LM, Sidis A, Gordon E, Meares RA "Missing links" in borderline personality disorder: loss of neural synchrony relates to lack of emotion regulation and impulse control. . J. Psychiatry Neurosci. 2006 May; 31(3): 181-8
- Williamson SJ, Kaufman L. Advances in neuromagnetic instrumentation and studies of spontaneous brain activity. Brain Topogr. 1989; 2 (1-2): 129-39.
- Wise, R. (1980). Action of drugs of abuse on brain reward system. Pharmacol Biochem Behav; 13: 213-223.
- Whittle S, Chanen AM, Fornito A, McGorry PD, Pantelis C, Yücel M. Anterior cingulate volume in adolescents with first-presentation borderline personality disorder. Psychiatry Res. 2009 May 15; 172(2): 155-60.

- Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. The revised Diagnostic Interview for borderlines: Discriminating BPD from other Axis II disorders. *Journal of Personality disorders* 1989; 3: 10-18.
  
- Zanarini MC. Borderline personality as an impulse spectrum disorder. En J Paris Editores. *Borderline personality disorder: Etiology and treatment*. Washington, DC: American Psychiatry Association Press; 1993.
  
- Zanarini MC. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J. Pers. Disord.* 2003; 17(3): 233-242.
  
- Zanarini MC et al. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 274-283.
  
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10-year prospective follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2010; 167: 663-7.
  
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Attainment and Stability of Sustained Symptomatic Remission and Recovery among Borderline Patients and Axis II Comparison Subjects: A 16-year Prospective Follow-up Study. *American Journal of Psychiatry* 2012 May; 169(5): 476–483.
  
- Zetsche T, Frodl T, Preuss UW, Schmitt G, Seifert D, Leinsinger G, et al. Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry* 2006; 60(3): 302-10.
  
- Zetsche T, Preuss UW, Frodl T, Schmitt G, Seifert D, Münchhausen E. Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 154(2): 157-70.
  
- Zouridakis G, Papanicolaou AC, Simos PG. Intraoperative neurophysiological monitoring. Part 2: Neurophysiological background. *J. Clin. Eng.* 1997 Sep-Oct; 22(5): 321-7.

-Zuckerman M, Link K. Construct validity for the sensation seeking scale. J. Consult. Clin. Psychol.1968; 32: 420-426.

-Zuckerman M, Bone R, Neary R. What is the sensation seeker? (personality trait and experience correlates of the sensation seeking scales). J. Consult. Clin. Psychol.1972; 39: 308-321.

-Zuckerman M. The sensation seeking motive. In Maher B Ed. Progress in Experimental Personality Research, Vol 7. New York: Hemisphere; 1974. p. 97-113.

-Zuckerman M, Buchsbaum M, Murph D. Sensation seeking and its biological correlates. Psychol Bull.1980; 88: 187-214.

-Zuckerman M. Sensation seeking: a comparative approach to a human trait. Behav. Brain Sci.1984; 7: 413-471.

